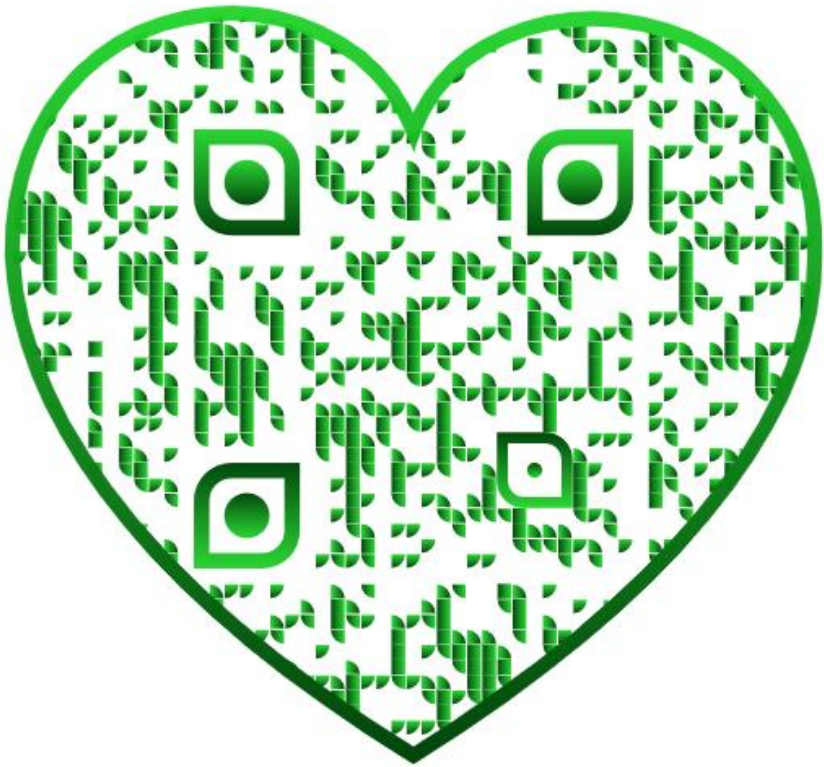
ALAIN PROCHIANTZ

ACCIDENT

Regard sur la République
des sciences

Odile
Jacob



ALAIN PROCHIANTZ

ACCIDENT

Regard sur la République
des sciences

ALAIN PROCHIANTZ

Accident

Regard sur la République des sciences

Odile Jacob

© Odile Jacob, mars 2024
3, rue Auguste-Comte, 75006 Paris

www.odilejacob.fr

ISBN : 978-2-4150-0709-6

Le code de la propriété intellectuelle n'autorisant, aux termes de l'article L. 122-5 et 3 a, d'une part, que les « copies ou reproductions strictement réservées à l'usage du copiste et non destinées à une utilisation collective » et, d'autre part, que les analyses et les courtes citations dans un but d'exemple et d'illustration, « toute représentation ou réproduction intégrale ou partielle faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit ou ayants cause est illicite » (art. L. 122-4). Cette représentation ou reproduction donc une contrefaçon sanctionnée par les articles L. 335-2 et suivants du Code de la propriété intellectuelle.

Ce document numérique a été réalisé par Nord Compo.

« Pour l'enfant, amoureux de cartes et d'estampes,
L'univers est égal à son vaste appétit.
Ah ! que le monde est grand à la clarté des lampes !
Aux yeux du souvenir que le monde est petit ! »

Charles BAUDELAIRE, « Le voyage ».

Avertissement

Ce livre n'est pas un essai scientifique au sens habituel du terme, même s'il y est question de science, plus particulièrement de biologie du développement. On y trouvera donc plusieurs discussions et figures très simples destinées à faciliter l'accès à quelques concepts biologiques d'intérêt. Au-delà, l'objet est composite qui, partant d'une expérience personnelle vécue comme un accident[1], au double sens de découverte accidentelle et d'accident existentiel, propose une réflexion sur la structure et l'évolution de notre cité scientifique. Cela donne à certains passages une couleur sociologique, voire anthropologique et, parfois, politique. Le principal terrain d'observation est la recherche française et la biologie, mais l'uniformisation des pratiques a pris une telle ampleur que nombre de propos, parfois critiques, sont sans doute valables, à des degrés divers, pour d'autres disciplines et d'autres pays.

Il pourra paraître étrange de partir de son histoire individuelle pour la constituer, d'une certaine façon, en laboratoire sociologique. Cela peut légitimement faire lever un sourcil. Mais il se trouve que cette expérience m'a permis de comprendre que la découverte accidentelle que nous avions faite, au départ à deux ou trois, avait été préservée, malgré un accueil initial généralement hostile, par une organisation de la recherche qui, en France, protégeait et donnait du temps. Les chercheurs de ma génération ont vécu le remplacement de ce mode de fonctionnement par un autre qui met les personnels sous une pression incompatible avec le calme et la durée nécessaires pour mener des recherches véritablement originales, souvent le fruit de pensées personnelles ou portées par un groupe restreint d'individus.

Je serai donc amené à parler de nos recherches dans un laboratoire

qui s'est constamment renouvelé au fil des années concernées, de 1989 à 2024. J'assume ce choix au nom d'une démarche militante en faveur d'une conception de la recherche scientifique donnant une plus grande place à la liberté d'inventer. Aussi parce que d'autres collègues ont pu vivre des expériences similaires qui n'en parlent pas. Soit parce qu'ils ont préféré abandonner une ligne de recherche contestée, soit par pudeur – ou plutôt cet étrange sentiment de culpabilité qui peut accompagner une violence subie[2]. Comme ils ont partie liée, j'intègre ces éléments personnels dans un paysage scientifique plus large, à travers des considérations à caractère historique et scientifique sur plusieurs disciplines : biologie cellulaire, embryologie, évolution et même physiopathologie. Ces développements englobent quelques réflexions sur le rôle joué en biologie par d'autres disciplines, tout particulièrement les mathématiques, la physique et la chimie, au profit – je l'espère – de l'intérêt général du texte.

Au risque d'en accentuer l'étrangeté, le propos va à contre-courant de l'idée dominante selon laquelle la recherche ne peut être qu'une entreprise collective se déroulant au sein d'une structure hiérarchisée. Cette défense sous-jacente d'un « sujet de la science » est une façon de dénoncer un assujettissement, voire une exploitation, qui évoque dans l'imaginaire des évolutions sociales le passage du compagnon à l'ouvrier. Nulle intention ici de nier l'importance des sciences dans l'économie. Encore moins de contester la nécessité d'investir massivement dans l'innovation. Juste un rappel qu'il ne peut y avoir d'innovation sans invention, et que cette capacité à inventer, à emprunter des chemins imprévus, n'est pas compatible avec une « science à la chaîne ». La défense des sujets de la science ne relève pas d'un quelconque relativisme, car les découvertes scientifiques, fondées sur des données empiriques vérifiées, sont objectives et ont une valeur universelle, même si les théories scientifiques évoluent nécessairement par la prise en compte des découvertes qu'elles ont provoquées. Il demeure que le caractère des scientifiques, leur histoire personnelle[3], leur formation intellectuelle[4] ont une importance dans la façon dont ils pensent, réagissent à des situations concrètes parfois difficiles et peuvent se laisser aller à une rumination d'idées, conversation entre soi et soi qui envahit chaque temps libre de la vie quotidienne, pas seulement « au boulot ». Cette rêverie est utile, même si elle ne constitue pas une pensée scientifique au sens fort du terme.

Dans la nécessaire aptitude à penser par soi-même, la formation joue un rôle fondamental. Elle inclut les études scientifiques au sens le plus classique, y compris au niveau de la thèse, qui constitue un moment éducatif et pas uniquement une opportunité pour les laboratoires d'avoir accès à des travailleurs sous-payés et exploités[5], en « première ligne » comme on dit depuis la récente pandémie de Covid-19. Une véritable formation devrait aussi donner l'envie, et les moyens, d'accéder à une connaissance de l'histoire générale des sciences et de celle, plus spécifique, des questions abordées dans sa propre recherche, pour ceux qui ne croient pas que le dernier moment de la science rend obsolète ce qui le précède. Ces apprentissages, comme la lecture, dans son domaine mais aussi dans des domaines connexes, sont indispensables à l'émergence d'associations d'idées, de correspondances, au sens baudelairien du terme. Ils peuvent permettre de développer chez certains un rapport à la science qui soit de l'ordre de la culture et de l'engagement personnel. Devenir un sujet, processus d'individuation qui se poursuit tout au long de la vie scientifique, demande du temps, dont celui de flâner en route. Or, il faut se rendre à l'évidence, le mode dominant de formation des chercheurs et celui de production des connaissances ne donnent plus ce temps sur un plan institutionnel. Il faut le voler.

On minimise souvent, jusqu'à parfois les nier, les différences entre individus, arguant que ce qui compte, finalement, c'est le corpus de connaissances patiemment construit au fil des années par une armée de fourmis. À la limite, on admettra, du bout des lèvres, l'existence de quelques personnalités exceptionnelles, Darwin ou Einstein, tout en cultivant l'image newtonienne[6] des nains montés sur les épaules de ces géants, encore que comme nain on ait connu mieux que Newton ! Mais les « nains » aussi peuvent se révéler créatifs et entretenir avec la science un rapport passionné qui mérite le respect. Ils peuvent faire des observations qui feront bouger, même si ce n'est que légèrement, l'état de nos connaissances. Ils seront peut-être capables de se battre, non pas pour « la vérité » – qui renvoie trop facilement à l'image d'Épinal du « savant découvrant LA Vérité » –, mais pour faire accepter des faits empiriques nouveaux et vérifiés, parfois dérangeants.

La façon de poursuivre une activité scientifique diffère selon la personnalité. Mais il y a dans notre cité de la place pour tous, les

fonctionnaires de la preuve, respectables et indispensables, et ceux pour qui la science représente un investissement existentiel, à l'image des écrivains et artistes. Ce n'est pas tout l'un ou tout l'autre, mais très souvent les uns avec les autres, et les deux tempéraments peuvent cohabiter chez un même individu. Il reste que certains s'appuient préférentiellement, dans un cadre théorique existant, sur la force des observations nouvelles souvent provoquées par de fructueuses innovations technologiques[7]. Quand d'autres, d'abord stimulés par leur imagination spéculative et la qualité de leurs intuitions, peuvent, comme les précédents mais par d'autres voies, et avec un peu de chance, faire bouger les frontières. Ils peuvent aussi échouer, c'est la part du risque. Face à la résistance inévitable, salutaire quand elle oblige à plus d'exigence, de la communauté devant une observation ou une idée qui bouscule des dogmes, ils ont le choix entre céder et maintenir, quitte à s'engager, non sans obstacles, sur le chemin menant, ou non, de l'observation à la découverte. La structure sociologique et institutionnelle actuelle de notre milieu ne facilite pas la vie de ceux qui décident de poursuivre. Ce livre plaide pour que la cité scientifique n'élimine pas ces « sujets de la science », le plus souvent au nom d'une conception utilitariste et d'une vision à court terme.

1. L'accident en question est une observation faite en 1990 et à la base du programme de recherche de mon laboratoire depuis cette date. Le terme « accident » ne recouvre pas seulement le caractère inattendu de l'observation, mais le fait que les hypothèses, puis certains résultats nés de ces hypothèses, allaient à contre-courant des conceptions dominantes. Les premières réactions furent donc souvent négatives, parfois à juste titre, au point que je me suis trouvé en situation de remise en cause de mes aptitudes personnelles et, simultanément, de l'institution scientifique. Pour un chercheur qui avait passé la quarantaine et au cursus solide, cette situation revêtait une dimension existentielle. Je reviendrai sur le projet scientifique, profondément modifié au fil des ans. Il ne m'appartient pas de juger de son importance et je veux mettre en priorité l'accent sur ce que cette déstabilisation m'a permis de voir de la façon dont la cité scientifique fonctionne. Ce qui demande que je parle de nos travaux, c'est inévitable, mais en gardant la distance appropriée. Cela me fournit aussi, c'est un aspect positif, l'opportunité d'exposer l'évolution récente de quelques concepts importants dans les sciences de la vie.

2. Aux sociologues et psychologues d'enquêter sur ce phénomène, mais on ne peut éviter d'y voir un effet d'autocensure. Un récent article évoque cette réalité : Clark C. J., Jussim L., Frey K., Stevens S. T., Al-Gharbi M. *et al.*, « Prosocial motives underlie scientific censorship by scientists : A perspective and research agenda », *PNAS USA*, 2023, 120, e2301642120.

3. Par exemple leur sexe, leur origine sociale, leur situation familiale, leurs croyances, etc.

4. Enseignements suivis, rencontres avec des personnalités marquantes, etc.

5. Même si des garde-fous ont été mis en place, *via* les comités de thèse, non sans effets pervers comme cela sera suggéré plus loin.

6. Un relecteur me signale que cette métaphore reprise par Newton vient en fait de Bernard de Chartres, platonicien français du XIIe siècle.

7. Galilée s'emparant de la lunette qui servait à suivre l'approche des vaisseaux ottomans et la tournant vers le ciel pour y découvrir quatre satellites de Jupiter.

Chapitre 1

Laboratoire sociologique

Le « je » est forcément antipathique, d'où une longue interrogation sur l'opportunité d'entreprendre un travail dont l'objet rendait nécessaire de parler de certaines étapes de ma vie scientifique. Cette hésitation était renforcée par des doutes sur l'utilité de la démarche pour la communauté des chercheurs, au-delà peut-être, comme une bouteille confiée à la mer peut s'échouer sur plusieurs rivages. Pour éclairer le lecteur, l'idée du livre s'est imposée après une récente lecture de *La Vie sexuelle de Catherine M.,* ouvrage qui frappe par son aspect spéculaire. Cette façon qu'a l'auteure d'être à la fois dehors et dedans, sujet d'une œuvre sociologique, mais aussi son objet puisque c'est à travers la description autobiographique de ses expériences sexuelles, dans un milieu et à une époque donnés[1], que Catherine Millet se fait romancière et sociologue, ou anthropologue. J'ai d'ailleurs envisagé d'appeler ce livre *La Vie scientifique d'Alain P.*, avant d'en abandonner l'idée, malgré l'ironie qui s'y serait attachée. Autant la vie sexuelle d'une personne peut revêtir un certain intérêt, même trouble, pour tout lecteur ayant accompli le geste d'acheter le livre, mais allant bien au-delà du seul trouble tant cette vie sexuelle s'inscrit dans une pratique sociologique plus large, autant la vie d'un savant au travail ne saurait susciter une véritable curiosité, si on excepte ceux dont les travaux ont « renversé la table ». De toute façon, même *post-mortem*, ils ne se bousculent pas au portillon. La couleur a été annoncée, cet abandon d'un titre calqué sur celui de la romancière ne remet pas en cause une réflexion sur les « sujets de la science » et

leur importance possible dans le cheminement/tâtonnement vers les découvertes. Mais cela relève de l'histoire intellectuelle et émotionnelle des individus dont on retrouve parfois des indices dans leurs mémoires ou leur correspondance, et non de leurs simples activités professionnelles quotidiennes.

Je me suis décidé. Je ressasse ces questions depuis de longues années et il me fallait, sans doute, mettre ce ressassement à plat. Au-delà de ce trouble personnel qui ne justifierait aucune publicité, il m'a peut-être été donné de percevoir certains aspects de la vie scientifique qui, généralement occultés, dépassent le simple cas individuel, sont d'un intérêt plus large. Avec la possibilité espérée que l'expérience soit socialement utile. Il s'agit en effet d'occuper une position inverse de celle de nombre de sociologues ou anthropologues des sciences[2] qui, ayant passé deux ou trois ans dans un laboratoire, leur « terrain », en tirent des analyses suffisamment généralisables, même si les observations de départ ciblent une petite tribu laborantine. Travaillées à la lumière de leurs connaissances académiques, ces observations leur assureront, on le souhaite, une brillante carrière. Position inverse, car ayant passé plus de cinquante ans dans des laboratoires, dans plusieurs disciplines et deux pays distincts, et ayant occupé des fonctions variables, depuis grouillot-étudiant jusqu'à professeur au Collège de France, et même administrateur dudit Collège, je m'interroge encore sur la question de savoir « comment ça marche, la science ». Conséquence probable d'un manque de formation en sociologie, ou simple effet de proximité puisque, chacun le sait d'expérience, « de très près on n'y voit pas grand-chose ». Au fil des ans, je crois, cependant, avoir acquis une connaissance assez solide du milieu scientifique. De surcroît, une découverte accidentelle, née du hasard et renversante, a pu enrichir ma réflexion. Une expérience vécue, au vif du sujet, de pratiques sociales dont on n'a pas conscience quand on embrasse cette carrière, avec enthousiasme, pour ainsi dire « la fleur au fusil », brave petit pioupiou[3].

Ces cinquante années de vie professionnelle ne m'octroient aucun titre dans des disciplines autres que les neurosciences, et certainement pas en sociologie ou en anthropologie. Il me manque la maîtrise de leurs fondements scientifiques, et les diplômes, qui me donneraient le permis de pratiquer. À quoi servirait-il de faire des études spécialisées si chacun pouvait afficher sa plaque de sociologue ou

d'anthropologue ? Et être objet d'étude, comme mon laboratoire à l'École normale supérieure le fut, deux années durant, pour l'anthropologue Tobias Rees[4], élève de Paul Rabinow[5], ne permet pas d'émettre un jugement anthropologique sur sa propre tribu. Ce serait un peu comme si les Achuars se mêlaient des thèses développées par Philippe Descola dans *Les Lances du crépuscule*[6], ou si les souris de laboratoire s'arrogeaient le droit d'avoir des opinions sur les expériences auxquelles elles sont soumises. C'est vrai, après tout elles en pensent quoi, les souris ?

Nulle prétention, on l'aura compris, à devenir un socio-anthropologue officiel de la vie de laboratoire, mais une longévité scientifique extrême peut donner une vision distincte de celle de collègues humanistes ayant acquis, sur le banc des universités et au cours de brèves expériences de terrain, un droit d'exercer. Il ne me reste guère de temps, c'est l'évidence, pour entamer une carrière en sciences humaines, ce qui me donne une très grande liberté, totale à vrai dire, celle de ceux qui ne sont pas pris dans les contraintes d'un *cursus honorum*. « Pourquoi voulez-vous qu'à 67 ans, je commence une carrière de dictateur ? » disait Charles de Gaulle. Plus modestement, j'espère n'être pas soupçonné, à 75 ans, de convoiter un doctorat en anthropologie ! Les vieux sont libres, une bonne raison pour s'en méfier. En revanche, il se peut qu'une longue expérience, certes partagée, mais avec ses spécificités, serve à des collègues plus jeunes ou à des socio-anthropologues de la science qui y trouveraient un matériau pour leurs travaux. Peut-être même, un fantasme sans doute, l'espoir que les politiques qui s'intéressent à la science et les scientifiques qui font de la politique, ou occupent des positions de pouvoir dans l'institution, pourraient trouver ici matière à réflexion.

S'additionnant à l'absence de professionnalisme socio-anthropologique, un autre reproche s'annonce, ô combien plus sévère. Il s'agit du manque d'objectivité attaché au double statut de sujet et objet d'une réflexion, et de la difficulté de transformer sa propre expérience en « laboratoire sociologique ». Sujet, une part étant donnée à l'aventure personnelle, objet par l'ambition de mettre cette expérience au service d'un champ scientifique distinct du mien. On comprendra peut-être mieux en se rappelant que la décision de passer à l'acte est née de la lecture de Catherine Millet et d'un intérêt pour son aptitude à se placer simultanément dehors et dedans. Position

spéculaire certes, mais celle d'une Alice, passant et repassant, répétition sans lassitude, à travers le miroir, à la fois objet réfléchi et sujet de la réflexion[7]. Ce qui peut poser problème est la certitude, non communément admise, que le cheminement vers l'invention comprend une part liée à l'individualité, j'aimerais dire une part littéraire, sans que, pour autant, cette singularité initiale infirme le caractère objectif et universel de la découverte. *In fine*, c'est bien de progrès scientifique qu'il s'agit.

Soyons nets, tous les savants contribuent à l'avancée des savoirs. Chacun dans son style, avec des découvertes plus ou moins importantes, souvent de natures distinctes, techniques ou conceptuelles, sans hiérarchie à établir entre les différents cheminements et les multiples façons d'occuper une place dans la cité. Je ne fais pas ici référence à la distinction entre les différents corps de métier, par exemple ingénieur ou chercheur, ou aux différentes étapes dans une carrière qui en compte de nombreuses : étudiant en thèse, postdoctorant, assistant, maître-assistant, professeur et, pour chacune de ces variantes, des échelons plus ou moins élevés. En revanche, ce qui distingue les individus est l'acceptation, ou non, de se mettre en péril, l'espace donné à la part du risque. J'ai entendu une fois le philosophe Dominique Lecourt, disparu récemment, déclarer : « Il n'y a pas de pensée sans risque », et d'ajouter : « La pensée sans risque est un fantasme de mort. » Je cite « de tête » et ne voudrais pas faire un contresens sur ces propos. Mais si la mémoire ne me fait pas trop défaut et qu'il les a vraiment tenus, je soutiendrai volontiers avec lui que le risque est au cœur de la pensée scientifique quand elle invente. Ce n'est pas nouveau, dans l'invention véritable il y a nécessairement un moment où il faut abandonner la sécurité d'une démarche dans la pure continuité mécanique, et même parfois logique, du « déjà su ». Turing parlait d'intuition. Ne plus suivre le sillon en l'approfondissant, même de façon productive, mais, avec Claude Bernard[8], se « jeter à travers champ ». « *Thinking out of the box* », disent les Anglo-Saxons.

On doit le constater, au moins pour la biologie, les conditions matérielles de l'activité scientifique contemporaine sont hostiles aux prises de risque susceptibles de générer des connaissances disruptives. Les jeunes chercheurs, doctorants et postdoctorants, sont sommés d'accumuler en un petit nombre d'années des résultats en quantité et qualité suffisantes pour fournir la substance de plusieurs articles

publiés dans les journaux scientifiques de référence. Dans un métier où la compétition pour les postes est devenue féroce, c'est la condition d'un devenir professionnel stable, et ils rechignent – on les comprend – à jouer leur avenir à la roulette. Cela explique les hésitations des équipes à engager des recherches incertaines pouvant porter tort aux jeunes chercheurs, par ailleurs force de travail principale de tout laboratoire. Une évaluation fondée sur la productivité mesurée par des indices du type « classement de Shanghai[9] » est défavorable aux chercheurs et aux équipes s'attaquant à des problèmes radicalement nouveaux, ou désireux d'emprunter des voies controversées, dont les hypothèses ou résultats prennent du temps à émerger. Et, s'ils émergent, ces résultats peinent parfois à se faire connaître, le plus souvent à cause du conservatisme et du manque de courage des éditeurs des grands journaux[10]. Sans même parler d'une forme de suspicion vis-à-vis de tout ce qui n'est pas dans la continuité du « déjà connu[11] ». Pire, si une équipe tombe accidentellement sur un fait qui contredit les dogmes établis, elle peut prendre peur ou l'écarter comme un probable artefact, sans chercher plus loin. La science se veut sans surprise, adieu « foie lavé[12] ».

Cela est d'autant plus « drôle » que les prospectus des agences de financement de la recherche qui, à travers leurs appels d'offres, organisent la compétition entre équipes pour l'attribution des contrats ne manquent jamais de spécifier que seront favorisés les projets risqués : « *high risk-high gain* ». Une plaisanterie, quand, sous la démonstration demandée de « faisabilité » du projet[13], se dissimule la nécessité d'avoir déjà accompli une partie importante du travail pour lequel le financement est sollicité. Tout programme qui semblerait trop aventureux a de fortes chances d'être recalé. S'il ne l'est pas, c'est souvent parce que son porteur a pignon sur rue ou, ce n'est pas exclusif, qu'il est soutenu par un ou plusieurs collègues présents dans le comité de sélection. Aussi, parfois, parce qu'il est plus novateur technologiquement que sur le plan conceptuel. Or il faut de tout pour faire un monde scientifique, du risque intellectuel, des idées neuves et parfois dérangeantes, et des technologies originales qui ouvrent sur des observations nouvelles ou approfondissent des domaines balisés. Les technologies peuvent aussi faire surgir un accident, une donnée imprévue, remettant en cause certaines certitudes. Auquel cas, reste à savoir si on y prêtera attention ou si on regardera ailleurs,

pudiquement, avec pour effet que les nouvelles technologies, dont une qualité est de mettre la description objective au premier plan et de diminuer la part de l'interprétation individuelle, contribueront le plus souvent, pour reprendre une expression qui eut son heure de gloire, à améliorer la bougie – c'est déjà ça –, mais ne permettront pas d'inventer l'électricité – ce n'est pas la même chose.

Par-delà leur utilité scientifique, certaines technologies donneront accès aux grands journaux, friands de belles images et d'analyses « profondes », ce qui veut dire portant, grâce à l'informatique, sur un nombre considérable de données. Elles enrichiront les fabricants d'outils, rendront obsolètes des technologies éprouvées et toujours riches d'enseignement, par exemple la microscopie électronique ou la biochimie, et excluront de la compétition les communautés de chercheurs qui n'en ont pas le goût, ou les moyens[14], mais dont les idées et les expériences n'en sont pas moins utiles. Ces propos ne relèvent assurément pas d'une attitude technophobe. Le développement de nouvelles technologies est un moyen très important pour déceler des phénomènes originaux dont l'étude conduit à des découvertes nouvelles. Nous avons, dans mon laboratoire, contribué à de telles avancées, par exemple par la mise au point de peptides traversant la membrane plasmique[15]. J'ai aussi pu admirer des collègues capables de construire des microscopes sur mesure parfaitement adaptés aux questions qu'ils étudiaient. En revanche, on peut être plus inquiet quand il s'agit d'acheter un appareil ou un produit « clefs en main » dans l'ignorance – secret de fabrication oblige – de nombre de ses composants ou paramètres, ce qui oblige parfois à se fier aveuglément aux fabricants et fournisseurs.

Avant de passer aux choses sérieuses, qu'il soit bien entendu que les réflexions de ce chapitre ne trahissent pas un caractère atrabilaire. L'espoir est que, au-delà des socio-anthropologues ou des décideurs et financiers, elles trouveront une écoute chez tous ceux pour qui la recherche n'est pas seulement un métier, un modeste gagne-pain, mais aussi l'engagement d'une vie. Ce qui me rassure, parfois, est que d'autres, bien plus malins que moi, ont partagé ou partagent des points de vue proches. Un de mes préférés est Sydney Brenner[16] à qui l'on doit quelques aphorismes succulents. J'en livre quelques-uns qui m'ont encouragé à poursuivre l'écriture :

> Les financeurs actuels, les bureaucrates de la science, ne souhaitent pas prendre le moindre risque. De ce fait, pour la financer, ils veulent savoir depuis le début que ça va marcher.
>
> Je pense que la revue par les pairs entrave la science. En fait, je pense qu'il s'agit d'un système complètement corrompu. Il est corrompu de multiples façons, du fait que les scientifiques et les académiques ont délégué aux éditeurs de ces journaux la capacité de porter un jugement sur la science et les scientifiques.
>
> Aujourd'hui, les Américains ont développé une nouvelle culture en science fondée sur l'esclavage des étudiants en thèse. Maintenant les étudiants en thèse des institutions américaines ont peur… Il leur faut performer. Le postdoctorant est un travailleur asservi.
>
> L'art de la science est de faire les choses importantes d'abord.

Ces aphorismes parlent d'eux-mêmes, sauf le dernier qui peut surprendre. On peut l'interpréter comme une critique de la façon de considérer une hypothèse sous l'angle de toutes les raisons pour lesquelles elle pourrait être erronée. Il en est toujours beaucoup de ces raisons, et elles mènent le plus souvent au découragement et à l'abandon avant tout examen expérimental. Alors qu'il serait préférable de commencer par la tester, en essayant de la réfuter, comme tout lecteur de Karl Popper[17] le sait, mais en lui donnant sa chance.

Enfin, pour en finir avec les leçons de Sydney Brenner :

> Je ne peux supporter tous les gens qui se prennent très au sérieux, qui ne peuvent seulement pas rire d'eux-mêmes.

Comme lui, je suis convaincu que l'ironie bien placée s'exerce d'abord contre soi-même. Je demande instamment au lecteur de ne pas l'oublier, l'aventure spéculaire n'est supportable qu'à ce prix.

1. On lira avec intérêt son dernier livre *Commencements* (Flammarion, 2022), qui décrit de façon très complète et moins sulfureuse le milieu « artistique » dans lequel l'auteure a fait « ses classes ».

2. On me pardonnera de ne pas les citer tous, mais parmi les plus célèbres en France figurent Bruno Latour et Claude Debru.

3. Je ne sais pas si c'est toujours le cas pour les nouveaux « conscrits ».

4. Rees T., *Plastic Reason*, California Press et Whiney Museum, 2016.

5. Anthropologue américain (1944-2021), spécialiste de la pensée française dans la lignée de Michel Foucault.

6. Descola P., *Les Lances du crépuscule*, Plon, « Terre humaine », 1993.

7. Intellectuelle et spéculaire, on l'aura compris.

8. Prochiantz A., *Claude Bernard, la révolution physiologique*, PUF, 1990.

9. Ce classement des universités mondiales lancé par l'Université de Shanghai repose sur le nombre de publications dans les grandes revues, le nombre de prix prestigieux et autres critères quantitatifs qui désignent les « premiers de la classe ». Sur cette base, la France s'est mise en branle pour réformer l'ensemble de sa carte universitaire et créer de gros blocs « compétitifs ». Cela a pu se révéler efficace dans certains cas, dans d'autres il s'agit d'un exercice de gonflette. Fusionner deux grands corps malades ne génère pas un géant bien portant. Les équipes qui ont une autre approche de la science et explorent des champs difficiles ne sont pas favorisées par cet exercice.

10. Ce conservatisme est aussi celui de la communauté scientifique. Il est parfois destructeur mais peut se révéler utile s'il force à élever le niveau d'exigence des preuves.

11. Suspicion d'erreur, voire de tricherie. Le droit à l'erreur devrait figurer en haut de la liste des préceptes du bon savant.

12. Claude Bernard, évidemment, qui, à la suite de deux mesures discordantes de la teneur du sang en sucre, découvrit que le foie libère du sucre conservé sous la forme de glycogène. Cette libération permet le maintien du glucose circulant à une concentration stable et son utilisation par les différents tissus en fonction de leur activité métabolique. L'attention portée à une observation accidentelle, celle des deux mesures discordantes, ouvre la voie au concept de milieu intérieur.

13. Pour tout projet, il faut démontrer qu'il est faisable. Donc que les laboratoires candidats ont les outils nécessaires. Ça se comprend, mais il faut aussi qu'ils montrent des expériences préliminaires qui très souvent couvrent une grande partie du projet lui-même.

14. Tous les pays ne sont pas à la même enseigne quant aux moyens alloués à la recherche.

15. On verra plus tard que nous avons observé que certaines protéines peuvent traverser la membrane plasmique qui entoure les cellules et accéder directement à leur milieu intérieur, ou cytoplasme. Cela nous a conduits avec l'équipe de Gérard Chassaing, un collègue et ami chimiste, à identifier dans ces protéines les régions peptidiques qui sont à l'origine de cette propriété inattendue. Ces peptides ont été utilisés par la suite comme vecteurs d'adressage intracellulaire de substances physiologiquement actives.

16. Sydney Brenner (1927-2019), généticien britannique, a été récompensé par un prix Nobel de physiologie ou médecine en 2002 pour ses travaux sur le développement animal et la mort cellulaire programmée. Il faut rappeler que sa contribution dans les années 1950 à la compréhension du rôle des ARN messagers comme intermédiaires entre l'ADN

et les protéines aurait déjà pu le faire figurer parmi les lauréats de ce prix prestigieux.

17. Popper K. [1934], *The Logic of Scientific Discovery*, Hutchinson and Co LTD, 1959 ; traduction française, *La Logique de la découverte scientifique*, Payot, 1973.

Chapitre 2

Un rapide éclairage théorique

Les commentaires précédents sur l'organisation de la recherche académique s'adressent en premier lieu à la biologie. Ils s'appliquent peut-être différemment, voire pas du tout, à d'autres secteurs scientifiques, même si les discussions entre collègues laissent entrevoir que certaines de ces « réflexions d'un vieux biologiste » ont une valeur assez générale. Les mathématiciens ont peut-être la chance de constituer un cas à part. À tout le moins, il semble que, chez eux, on fasse cas de l'intuition personnelle, « intuiter » faisant même partie du vocabulaire de leur communauté. On défendra ici l'idée qu'une intuition n'est rien d'autre qu'une hypothèse émise au niveau individuel. Elle ne tombe pas du ciel, mais d'un vrai travail intellectuel et pourrait même être considérée comme un degré extrême de la rationalité. Ce « statut » particulier qui leur est reconnu n'avait pas empêché que, sous le mandat présidentiel de François Hollande, même les mathématiciens aient été mis dans le panier commun de l'obligation de travailler à plusieurs pour avoir accès aux crédits dispensés par l'Agence nationale pour la recherche (ANR)[1]. La nouvelle direction de l'ANR a mis fin à cette bêtise et il est de nouveau possible à une équipe de présenter un projet de recherche mono-équipe, donc sans association avec d'autres, un projet visant, je cite, « des objectifs scientifiques présentant une ambition et un caractère innovant remarquables[2] ». En même temps, les taux de succès aux appels d'offres sont passés de 10 % en 2015 à 17 % en 2020 puis 24 % en 2022, avec un objectif de 30 % à terme. On se

réjouira aussi de voir que 75 % des financements sont dédiés aux projets génériques, n'ont plus à répondre directement à des défis sociétaux[3] et peuvent être programmés sur une durée de cinq années. Ce sont des changements remarquables qu'on doit saluer. Ce qui ne dispense pas de s'inquiéter des moyens très insuffisants alloués à la recherche et l'innovation dans notre pays. Il faut bien le rappeler, les ressources propres du Centre national de la recherche scientifique[4], toutes disciplines confondues et salaires compris, sont inférieures à 3,8 milliards d'euros, avec un budget national en recherche et développement inférieur à 2,4 % du PIB, dont moins de 1 % pour la recherche académique[5].

Toutes les sciences doivent à la fois faire avancer leur domaine théorique et répondre à la demande sociale. L'aspect « demande sociale » est particulièrement prononcé en biologie du fait de son rapport avec la médecine et l'agriculture. Mais aussi parce que, s'il y a bien du théorique en biologie, il n'y a pas, comme en physique, de séparation nette entre le théorique et l'expérimental. La seule théorie constituée reconnue est celle, darwinienne, de l'évolution, fondée sur le concept de survie du mieux adapté[6]. Aucune équation chez Darwin, l'introduction des mathématiques en évolutionnisme s'étant faite plus récemment à travers la génétique des populations et la modélisation. Les mathématiques en biologie constituent un outil, comme la physique à travers l'instrumentation et la chimie par l'analyse et la synthèse organiques. Par-delà cette fonction « outil », certains pensent que la biologie sera un jour totalement mathématisable, accédant ainsi au statut de science véritable, selon une conception positiviste très réductrice de la définition d'une science. Le trajet le plus court vers cet idéal est de considérer la biologie comme une branche de la physique. Après tout, le vivant n'est-il pas constitué de molécules et d'atomes et la biologie ne devrait-elle pas, en toute logique, se « physicaliser » d'urgence ? C'est oublier qu'un objet scientifique n'est pas l'objet lui-même, une cellule ou un cerveau par exemple, mais cet objet et la théorie – elle-même évolutive – qui l'entoure. Faute de quoi, un physicien qui calculerait la trajectoire d'un cerveau jeté dans l'espace pourrait, de bon droit, se déclarer neurobiologiste. Ne travaille-t-il pas sur le cerveau ?

Certains aspects de la construction d'une théorie biologique du vivant ont été discutés dans des ouvrages antérieurs, dont *Machine-*

Esprit ou *Qu'est-ce que le vivant ?*[7]. En neurobiologiste, je me contente donc de rappeler que, pour comprendre le cerveau, il faut partir de sa fonction dans le processus d'adaptation des espèces au cours de l'évolution et des individus durant leur courte vie, leur individuation. Ce sont là des concepts purement biologiques, inopérants en sciences de la matière, même si le vivant c'est de la matière. Mais une matière qui se reproduit, se différencie et évolue, ce n'est pas anecdotique. J'insiste néanmoins, les mathématiques, la physique et la chimie sont des outils indispensables aux sciences du vivant. Ce passage est en lien direct avec la façon dont je me suis constitué en sujet revendiqué de la science. En rapport donc avec l'objectif de donner un éclairage sur ce qui a permis de mener, pendant près de vingt ans, une bataille qu'on eût pu croire perdue d'avance contre le rejet, souvent fondé sur des arguments valables, des hypothèses mises à l'épreuve dans mon laboratoire[8]. Cette obstination s'explique en partie par mon intérêt pour les aspects théoriques de la biologie. Il me semblait, en effet, que nos hypothèses s'intégraient bien dans l'idée alors mise en avant dans notre communauté que la découverte des gènes de développement unifierait les domaines de l'évolution et du développement, créant ainsi les bases d'une théorie proprement biologique du vivant[9]. Convaincu de la nécessité d'une telle théorie, je plaçais nos expériences dans ce cadre et certaines décisions prises dans les « brouillards de la guerre[10] » étaient justifiées par l'ambition d'apporter une pierre à l'édifice.

C'est dans cet esprit « théoriciste » que je me suis intéressé aux écrits de nombreux biologistes, comme Claude Bernard et Darwin, dont les concepts ont permis de penser les questions de reproduction, développement et évolution biologiques dont la physiologie n'est jamais absente. Mais je n'ai pas fait non plus l'impasse sur d'autres savants, moins « évidents », dont D'Arcy Thompson (1868-1948) et Alan Turing (1912-1954) que j'avais comme « rencontrés » dans la bibliothèque du Massachusetts Institute of Technology (MIT). C'était en 1975, j'étais en doctorat et menais, dans le laboratoire d'Uttam RajBhandary[11], des expériences dont le but était d'élucider par voie chimique la structure d'un fragment d'ARN messager du virus de la mosaïque jaune du navet. Il s'agissait d'une question de conformation moléculaire, ce fragment ayant des propriétés physiologiques inattendues qu'il fallait mettre en relation avec sa structure[12]. J'étais

très solitaire dans cette petite ville de Cambridge, séparée de Boston par la Charles River et qui ne s'était pas encore transformée en un grand campus biotechnologique, véritable fourmilière de chercheurs et d'entrepreneurs. Plutôt déprimé, je fréquentais la bibliothèque tard le soir[13] et j'étais tombé, un peu par hasard, sur les écrits de ces deux théoriciens. C'est seulement après, en 1987, que j'ai rencontré René Thom[14], en personne cette fois, auquel les biologistes doivent d'avoir théorisé une géométrisation du vivant. J'ai eu l'honneur d'échanger plusieurs fois avec lui, à Bures-sur-Yvette et au Collège de France, en particulier sur le thème de la génétique du développement et de l'importance des gènes géomètres. René Thom, à mon grand désappointement, ne tenait pas la génétique en forte considération[15]. Il demeure que le titre de ma leçon inaugurale au Collège de France, « Les géométries du vivant », lui rend indirectement hommage puisque, pour lui, le vivant est géomètre.

Pour D'Arcy Thompson, on peut proposer, je l'ai fait dans *Machine-Esprit*, que le dernier chapitre d'*On Growth and Form*, publié en 1917, annonce le concept de gène de développement. Mais ce gros et stimulant ouvrage porte essentiellement sur la nature des forces physiques à l'œuvre dans la morphogenèse des cellules. Avec une attention particulière sur les forces de compression et de tension exercées, on le sait depuis, par différents éléments du squelette cellulaire, microtubules et actine filamenteuse[16], en conjonction avec la viscosité du cytoplasme et les forces d'adhésion au substrat de croissance. J'ai, quinze ans plus tard, mis ces concepts en œuvre dans nos travaux sur la morphogenèse des neurones, travaux qui ont contribué à la survie de mon équipe pendant les années qui ont suivi l'« accident » de 1990. C'est d'ailleurs sur mon conseil que Jean-Marc Lévy-Leblond a publié une traduction française de la version abrégée d'*On Growth and Form*[17] dont j'ai signé une des deux préfaces, l'autre étant de Stephen Jay Gould[18].

D'Arcy Thompson se pensait en « Newton du brin d'herbe » et avait l'ambition de « physicaliser » la biologie et, indirectement, de la mathématiser, dans la perspective de lui faire quitter un statut métaphysique supposé pour la faire accéder à celui de « science positive », selon la classification d'Auguste Comte[19]. Cette branche de la biologie s'est trouvé un devenir contemporain dans ce qui est aujourd'hui désigné sous le terme de « mécanobiologie ». Pour

l'essentiel des études de ce domaine important, le terme est excellemment choisi puisqu'il s'agit d'analyser les propriétés mécaniques du vivant et de comprendre comment les forces, elles-mêmes mécaniques, générées physiologiquement ou exercées expérimentalement, interviennent dans les processus biologiques, comme la division et la migration des cellules ou la morphogenèse cellulaire et tissulaire[20]. Ces études ne se bornent pas aux outils de la physique postnewtonienne, puisque la mécanique statistique permet de considérer les différents niveaux d'intégration, depuis l'atome jusqu'aux structures macromoléculaires, et d'étudier la façon dont ces niveaux interagissent. Léon Brillouin, dans *Vie, matière et information*[21], avait envisagé cette extension, y compris pour l'étude de la physiologie cérébrale, et voyait dans le principe d'incertitude de Heisenberg un chemin vers la compréhension de la conscience. Ces spéculations ont été prolongées par celles de Roger Penrose[22], elles ont le mérite de faire réfléchir.

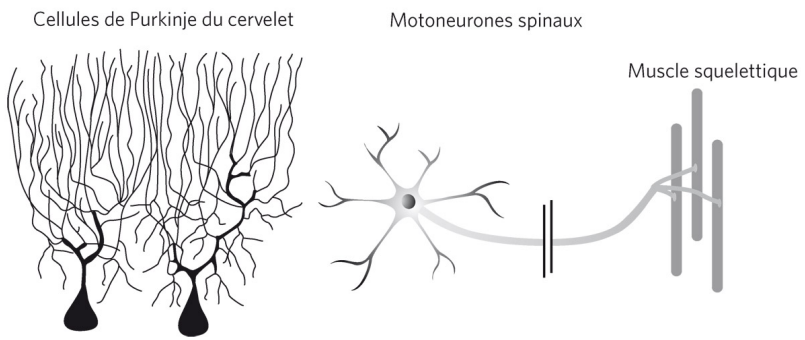


Figure 1. Cellules de Purkinje du cervelet *versus* motoneurones spinaux.

Les cellules de Purkinje du cervelet, comme les motoneurones de la moelle épinière, ont un corps cellulaire de grande taille mais les formes des arborisations des deux types cellulaires sont très différentes. Les cellules de Purkinje se distinguent par un arbre dendritique complexe et les motoneurones par un axone très long, de l'ordre du mètre chez *Homo sapiens*, qui transmet les instructions motrices aux fibres musculaires. Cela illustre l'existence de programmes morphogénétiques distincts mis en œuvre par les neuroblastes donnant naissance à ces deux types cellulaires.

Pour intellectuellement porteuses que soient ces approches

physicalistes, elles ne prennent tout leur sens que dans un éclairage physiologique. Ce qui signifie aussi dans une prise en compte de la génétique, du développement et de l'évolution. Pour prendre l'exemple très simple de la forme des neurones, les cellules de Purkinje du cervelet, présentes chez tous les vertébrés, se distinguent par leur morphologie complexe, très différente de celle des motoneurones spinaux qui innervent les muscles squelettiques (figure 1). Ces morphologies cellulaires caractéristiques, liées à la position des neuroblastes au moment où ils se différencient en neurones adultes, servent des fonctions physiologiques distinctes dans le cadre général du contrôle des activités motrices. C'est l'expression de certains gènes (eux-mêmes conservés chez tous les vertébrés), dictée par la position et l'environnement des neuroblastes, qui dirige le développement de ces formes cellulaires spécifiques. Génétique, développement et évolution convergent pour assurer des fonctions physiologiques essentielles et il serait absurde de ne voir dans la longueur de l'axone des motoneurones, jusqu'à un mètre ou plus pour certaines espèces, que le seul résultat d'une force mécanique exercée sur leur extrémité[23]. Ce physicalisme extrême n'est pas plus justifié dans cet exemple cellulaire qu'il ne l'est pour expliquer l'allongement du cou de la girafe[24] ou, plus poétiquement, celui de la trompe de l'enfant d'éléphant des *Histoires comme ça* de Rudyard Kipling : « Lâchez bon nez, vous be faites bal. »

L'histoire d'Alan Turing a été popularisée, avant le cinéma, par sa biographie que l'on doit à Andrew Hodges[25]. Turing est célèbre pour son œuvre de mathématicien, mais aussi pour l'article philosophique de 1950 qui, dans la revue *Mind*[26], décrit le fameux « test de Turing » proposé en réponse à la question : « Les machines peuvent-elles penser ? » Comme je ne suis ni mathématicien ni philosophe, c'est le Turing biologiste et son mémoire de 1952 sur les bases chimiques de la morphogenèse qui avait attiré mon attention[27]. Turing y propose la première définition des morphogènes[28]. Cette définition très générale des « évocateurs de formes » est purement théorique et se réfère aux propriétés chimiques que deux morphogènes doivent présenter pour que, dans un espace initialement uniforme du point de vue de leurs distributions, la fluctuation de leurs concentrations respectives et leur

diffusion différentielle conduisent à l'apparition de territoires distincts comme les taches du léopard ou les rayures du zèbre. La figure 2A illustre ce point en prenant deux morphogènes autoactivateurs et inhibiteurs réciproques[29], mais un résultat très proche peut être obtenu (figure 2B) avec d'autres modèles, par exemple deux morphogènes dont l'un est inhibiteur et l'autre activateur, schéma plutôt favorisé par Hans Meinhardt[30]. Turing travaille en mathématicien et prend de grandes libertés avec les réalités biologiques, mais il souligne, en marge de sa démonstration, deux points sur lesquels il a volontairement décidé de faire l'impasse. Le premier concerne les forces mécaniques générées par l'hétérogénéité physique du milieu, il parle de solides élastiques. Le second est l'obstacle créé par les membranes cellulaires :

> S'il n'y avait pas ces murs cellulaires, les diffusibilités seraient inversement proportionnelles aux racines carrées des poids moléculaires. Les pores de la cellule ajoutent un handicap supplémentaire au mouvement des grosses molécules, en plus de celui lié à leur inertie, et la plupart d'entre elles ne sont pas capables du tout de passer à travers ces murs.

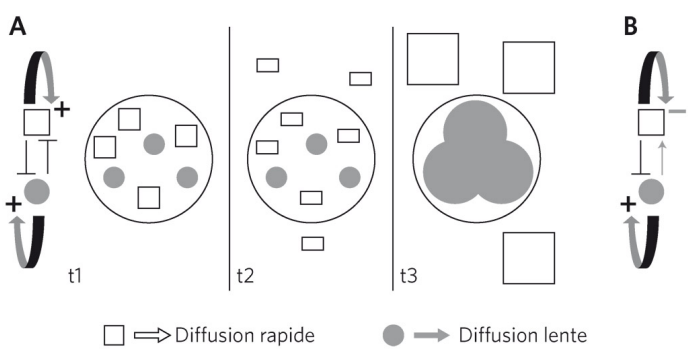


Figure 2. Les morphogènes de Turing.

A. Interactions entre deux morphogènes autoactivateurs et inhibiteurs réciproques et la distribution de ces morphogènes aux temps t1 et t2. La diffusion plus rapide du morphogène « carré blanc » induit (t2) sa présence minoritaire dans le territoire initial (cercle) et un envahissement majoritaire d'un territoire plus lointain (hors du cercle). L'autoactivation et l'inhibition réciproque conduisent en t3 à un schéma où le morphogène « rond gris » l'emporte

à l'intérieur du cercle, mais perd à l'extérieur. Ce phénomène traduit le fait que dans un système d'autoactivation et d'inhibition réciproque, au-delà d'un différentiel de concentration des deux morphogènes, dans une même cellule « le gagnant prend tout ».
B. Autre forme d'interaction entre morphogènes qui conduit aussi à la formation de territoires « tout gris » et d'autres « tout blanc ». Le morphogène « rond gris » s'autoactive et active le morphogène « carré blanc », qui s'auto-inhibe.

J'avais, en 1975, été interpellé par le fait que Turing ne s'était pas embarrassé pour écrire que c'était « comme si les gènes diffusaient en l'absence de membranes cellulaires ». Cela avait dû rester inscrit quelque part dans mon cortex cérébral, si on considère la conviction avec laquelle j'ai pu, quinze années plus tard, proposer, sur la base d'observations empiriques, que des facteurs de transcription[31] de la classe des homéoprotéines, encodés par des gènes de développement de la famille des homéogènes, sont des morphogènes au sens de Turing et passent d'une cellule à l'autre en ignorant la barrière physique des membranes[32]. J'y reviendrai. Pour l'instant, je demande simplement au lecteur d'envisager qu'à travers mon intérêt pour Turing, j'avais pu être comme « préparé » à ne pas laisser enterrer l'observation accidentelle faite en 1989 dans mon équipe du Collège de France. Observation dont nous avons traqué les conséquences trente ans durant, d'abord à l'École normale supérieure que j'avais rejointe en 1990, comme directeur de l'unité CNRS « Développement et évolution du système nerveux », l'intitulé ne doit rien au hasard, puis de nouveau au Collège de France comme professeur titulaire de la chaire « Processus morphogénétiques ». Cette traque n'est pas terminée à l'heure où j'écris.

Ces deux brefs développements sur D'Arcy Thompson et Alan Turing m'incitent à souligner ce qui distingue l'utilisation de l'outil mathématique au service d'une véritable théorie, à la tonalité physique pour l'une et chimique pour l'autre, et une modélisation mathématique du vivant. Cette modélisation, même si une forme de snobisme n'en est pas toujours absente, est très importante car elle contraint le biologiste à mieux quantifier certains paramètres expérimentaux comme la concentration ou la vitesse de diffusion de certaines molécules. Le modélisateur peut alors suggérer de nouvelles études. Un autre aspect positif de cette interaction entre biologistes et modélisateurs est d'offrir la possibilité d'introduire dans les articles, sous la protection de l'approche mathématique, une dose de

spéculation généralement très mal acceptée par les évaluateurs des manuscrits, surtout quand leurs auteurs ne font pas partie des mâles ou femelles « alpha » de la discipline[33].

En revanche, les modèles peuvent se révéler contre-productifs quand « la carte se prend pour le territoire ». Pour rester dans mon domaine, de nombreux mathématiciens ou biologistes férus de mathématiques ont proposé des modèles morphogénétiques. Ces modèles dérivent souvent des propositions de Turing ou, plus récemment, de celles d'autres modélisateurs comme Hans Meinhardt, déjà cité, ou Lewis Wolpert, dont il sera question plus loin. Légitimement, ils prennent en compte des données biologiques concrètes. De ce fait, ils ne peuvent que craquer ou, à tout le moins, évoluer si des expériences nouvelles viennent bousculer certaines données biologiques utilisées dans les modèles de départ. Pour le dire un peu brutalement, un fait nouveau qui ne s'intégrerait pas dans le modèle, ou le mettrait en péril, est, pour certains, difficilement acceptable. Il est évidemment souvent plus confortable d'ignorer le fait nouveau, même sous forme d'hypothèse, que de faire évoluer le modèle. Une fois encore, tant pis pour Claude Bernard[34]. Pour ne pas rester dans la généralité, j'illustrerai ce point plus tard, sur la base du refus, par un journal de bonne facture, de publier un court commentaire sur la qualité de morphogène attribuée à certains facteurs de transcription[35].

1. Une ministre, sous ce mandat, avait réduit les crédits de l'ANR de 800 à 520 millions d'euros, tout en introduisant l'obligation de travailler à plusieurs équipes. Les collaborations doivent être possibles, mais en toute liberté. Les imposer interdit qu'une équipe travaille sur un projet qui lui soit propre, voire qui ne serait pas compris par d'autres membres de la communauté. Cela traduisait chez la ministre de l'époque une ignorance de l'histoire des sciences, en même temps qu'une forme de mépris pour les scientifiques. Qui oserait demander à des artistes, à des philosophes, à des écrivains de travailler à plusieurs s'ils ne le souhaitent pas ou si d'autres ne souhaitent pas travailler avec eux ?

2. Même s'il faut se réjouir d'une telle évolution, cette précision est aussi une limitation qu'on est en droit de regretter. À qui revient-il de juger de ces critères ?

3. Ce qui ne veut pas dire que les investissements publics ne doivent pas aussi prendre en compte ces défis.

4. Le CNRS est le principal établissement public scientifique et technique français et couvre toutes les disciplines académiques.

5. En 2002, la directive de Lisbonne avait recommandé de monter en dix ans les dépenses en recherche et développement (R&D) de la Communauté européenne à 3 %. À l'époque, comme l'Allemagne, la France investissait 2,25 % de son PIB en R&D. Aujourd'hui, l'Allemagne et de nombreux autres pays développés ont largement dépassé 3 %, à comparer aux 2,40 % français.

6. Darwin n'a pas inventé le concept d'évolution mais a proposé un mécanisme qui fonde la théorie de l'évolution. Cette théorie continue d'évoluer.

7. Prochiantz A., *Machine-Esprit*, Odile Jacob, 2001 ; Prochiantz A., *Qu'est-ce que le vivant ?*, Seuil, 2012.

8. Ces hypothèses, proposées à la suite de l'« accident » et en grande partie validées depuis, concernent la capacité inattendue qu'ont certains facteurs de transcription de jouer les protéines messagères et de passer d'une cellule à une autre, pour ainsi dire en ignorant les barrières membranaires. Capacité inattendue, parce qu'un facteur de transcription, selon le schéma classique, remplit ses fonctions exclusivement dans le noyau des cellules qui le synthétisent. Proposer la possibilité d'un tel transfert entre cellules était donc « renversant ». J'ai relaté notre stratégie de « résistance » dans « How to navigate counter dogmatic research findings », *The EMBO Journal*, 2018, 37 (4), e98945.

9. C'était la base du mouvement « évo-dévo ».

10. Clausewitz C. von, *De la guerre*, Minuit, 1955 (publication originale : Marie von Brühl, 1832).

11. Uttam est un homme élégant et un grand scientifique, ancien collègue et ami de Gobind Khorana (1922-2011), prix Nobel de physiologie ou médecine en 1968 pour ses études sur le code génétique. Ces deux savants se partageaient un étage dans le département de chimie du MIT.

12. Cette extrémité d'ARN messager fixe un acide aminé comme s'il était un ARN de transfert (pour les spécialistes).

13. On pouvait y faire des rencontres nocturnes propices à lutter contre le *spleen*. Le sida n'était pas encore au coin de la rue et les antibiotiques suffisaient en cas d'« accident ».

14. René Thom (1923-2002) est un mathématicien français, médaille Fields 1958, fondateur de la théorie des catastrophes.

15. René Thom avait une vision classique de la génétique et de l'évolution *via* l'accumulation de mutations ponctuelles. Il n'avait pas assimilé la révolution de la génétique du développement et ignorait le concept d'évolution saltatoire. Il n'était pas le seul dans ce cas et je reviendrai plus loin sur cette distinction.

16. Ces molécules, mais pas seulement elles, participent au maintien de la forme cellulaire à la façon des éléments d'un squelette.

17. D'Arcy Thompson, *Forme et croissance*, Seuil, 1994 (publication originale : Cambridge University Press, 1917).

18. Stephen J. Gould (1941-2002) est un paléontologue américain, à la fois grand évolutionniste et historien des sciences.

19. Auguste Comte, *Cours de philosophie positive*, Anthropos, 1968-1969, 6 volumes (œuvres originales publiées entre 1830 et 1842).

20. Wilhelm His (1831-1904), professeur d'anatomie à Leipzig, avait modélisé le tube nerveux par un tuyau en caoutchouc pour montrer de quelle façon certaines forces physiques pouvaient avoir une action morphogénétique.

21. Brillouin L., *Vie, matière et information*, Albin Michel, 1959.

22. Penrose R., *The Shadows of the Mind. A Search for the Missing Science of Consciousness*, Oxford University Press, 1994.

23. Même si ces forces peuvent jouer localement un rôle.

24. « La fonction crée l'organe », aphorisme aux résonances lamarckiennes.

25. Hodges A., *Alan Turing : The Enigma*, Vintage Éditions, 1992 (publication originale Burnett Books Ltd en association avec Hutchinson Publishing Group, 1983).

26. Turing A., « Computing machinery and intelligence », *Mind*, 1950, 59 (236), p. 433-460.

27. Turing A., « The chemical basis of morphogenesis », *Phil. Trans. Roy. Soc.*, 1952, B327, p. 37-72.

28. La définition que donne Turing des morphogènes « évocateurs de forme », illustrée dans la figure 2, est très large. Aujourd'hui on dirait qu'un morphogène est une molécule qui se distribue de façon hétérogène, par exemple en gradient, dans un espace de quelques dizaines ou centaines de cellules constituant le champ morphogénétique. Chaque cellule peut s'engager sur un chemin de différenciation particulier (expression de gènes spécifiques, par exemple) en réponse à la concentration du morphogène à laquelle elle est exposée.

29. J'ai des raisons pour cela qu'on comprendra plus tard quand j'en viendrai aux homéoprotéines et à la formation de bords.

30. Meinhardt H., *Models of Biological Pattern Formation*, Academic Press, 1972.

31. Régulateurs intracellulaires de l'expression des gènes.

32. Les homéoprotéines encodées par les homéogènes sont des facteurs de transcription dont la définition et les propriétés sont exposées dans le chapitre suivant.

33. Brainard J., « Reviewers award higher marks when a paper's author is famous », *Science,* 2022, 377, p. 1251.

34. « Quand le fait qu'on rencontre est en opposition avec la théorie régnante, il faut accepter le fait et abandonner la théorie, lors même que celle-ci, soutenue par de grands noms, est généralement acceptée. » Bernard C., *Introduction à la médecine expérimentale*, B. Baillière et fils, 1865.

35. De la classe des homéoprotéines, ce qui sera expliqué plus loin.

Chapitre 3

Quelle est la question ?

Plantons le décor scientifique. Après six années, durée normale à l'époque pour préparer un doctorat d'État, consacrées au séquençage par voie chimique d'un fragment de l'ARN messager du virus de la mosaïque jaune du navet, à cheval entre le laboratoire de François Chapeville à l'Institut Jacques-Monod et celui d'Uttam RajBhandary au MIT, j'avais rejoint le Collège de France. Jacques Glowinski[1] m'y avait confié la direction d'une petite équipe dont le projet était d'étudier les mécanismes moléculaires et cellulaires de la différenciation d'une population de neurones cérébraux qui dégénèrent dans la maladie de Parkinson[2].

Sauf à l'étal des boucheries, c'était avant la crise de la « vache folle », je n'avais jamais vu de cerveau de ma vie, le virus de la mosaïque jaune du navet, ou plutôt son ARN messager, ayant mobilisé toute ma juvénile énergie. Je savais seulement, par la lecture de Turing, que cet organe avait, quand on y enfonçait le doigt, « la consistance du porridge tiède ». Il me fallait, pour répondre aux vœux de mon nouveau patron qui voulait faire des neurones cultivés *ex vivo* un outil de recherche en pharmacologie, améliorer les techniques encore balbutiantes de culture de cellules nerveuses. Nous étions en 1976 et on conçoit l'inconscience que cela représentait pour un neurobiologiste débutant, inconscience partagée par Jacques Glowinski, homme généreux et visionnaire avec qui j'ai entretenu, jusqu'à sa mort récente causée par le Covid-19, une forte amitié, non dépourvue d'aspérités il faut l'avouer. En effet, en plus de ses côtés

« mère juive », il était comme un grand frère venu sur le tard, d'où la vicissitude des sentiments et les conflits inévitables. Jacques a soutenu les tâtonnements de ma petite équipe, quatre ans durant, sans publication. Grâce à sa confiance, jamais prise en défaut, nous avons finalement pu, sur une période brève, entre 1979 et 1984, publier quatre articles dans la revue *Nature* dont chacun sait, même si c'est souvent très injuste, qu'avec les revues *Science* et *Cell* elle peut faire, et défaire, les carrières[3]. Elle ne desservit pas la mienne.

Après relecture, ces recherches ne me semblent pas si exceptionnelles que ça. Une seule d'entre elles, publiée en 1984, mérite vraiment qu'on s'y attarde. Elle se trouve à l'origine de notre observation accidentelle de 1989 qui, *a contrario*, nous a interdit l'accès aux journaux les plus prestigieux jusqu'en 2005, un long purgatoire qui a pris fin peu avant mon élection au Collège de France. Nous avions mis au point, au deuxième sous-sol du bâtiment B de ce même Collège, dans un minilaboratoire empuanti par l'animalerie toute proche et vaguement éclairé par un soupirail, des conditions de culture de neurones purs mais aussi d'astrocytes purs. On l'oublie souvent, dans un cerveau, les neurones ne représentent au plus que 10 % des cellules, même si leurs prolongements, axones et dendrites, occupent beaucoup de place. Outre les fibroblastes et cellules des vaisseaux sanguins, il faut compter avec les cellules gliales : oligodendrocytes qui accélèrent la vitesse de conduction nerveuse le long de certains axones, cellules microgliales dérivées des monocytes, mais dont les rôles ne se limitent pas à la seule surveillance immunitaire, et astrocytes. Les astrocytes, dont on reconnaît aujourd'hui l'importance physiologique, étaient alors considérés comme des cellules support, sortes de Cendrillons au service des seuls éléments nobles du système nerveux, les neurones bien entendu. Les temps ont bien changé, avec parfois le sentiment que le balancier est parti un peu trop loin dans l'autre sens[4].

Grâce aux techniques de culture nouvellement mises en œuvre, nous avions suivi le développement des neurones du mésencéphale ventral au contact d'astrocytes de la même structure, mais aussi d'une autre structure, le striatum[5] (figure 3A), et analysé, notamment, la morphologie des neurones dopaminergiques. Nous nous intéressions à leur polarité, c'est-à-dire à l'extension des dendrites et des axones. Pour aller vite, les dendrites reçoivent les informations venues d'autres

neurones, *via* les synapses, et le corps cellulaire intègre ces informations et les transmet en aval, *via* l'axone, à d'autres neurones. Cela est caricatural, mais ce qui ne l'est pas est qu'axones et dendrites sont des prolongements morphologiquement et structurellement différents soutenant des propriétés physiologiques distinctes. Pour revenir aux cocultures de neurones et d'astrocytes, nous fûmes étonnés de constater que les neurones développaient rapidement des morphologies et polarités contrastées selon qu'ils étaient cultivés au contact d'astrocytes de la même région qu'eux (homotopiques) ou non, donc hétérotopiques (figure 3B). En condition homotopique, les dendrites dominaient et, en condition hétérotopique, la croissance de l'axone était favorisée. Cela suggérait que les astrocytes de deux régions différentes avaient des propriétés distinctes, à l'encontre de l'idée classique d'une homogénéité de ce type cellulaire aux fonctions supposées ancillaires. Même après la publication[6], j'ai été en proie à des doutes, passant plusieurs mois à refaire les expériences dans tous les sens, pour finalement me convaincre de la réalité de l'observation. Ultérieurement, cela conduisit mon équipe à développer de nombreux modèles permettant d'étudier la régulation différentielle de la croissance des axones et des dendrites, en jouant sur les forces d'adhésion et de compression, ou sur les tensions superficielles, expériences de « mécanobiologie » inspirées directement de la lecture de D'Arcy Thompson.

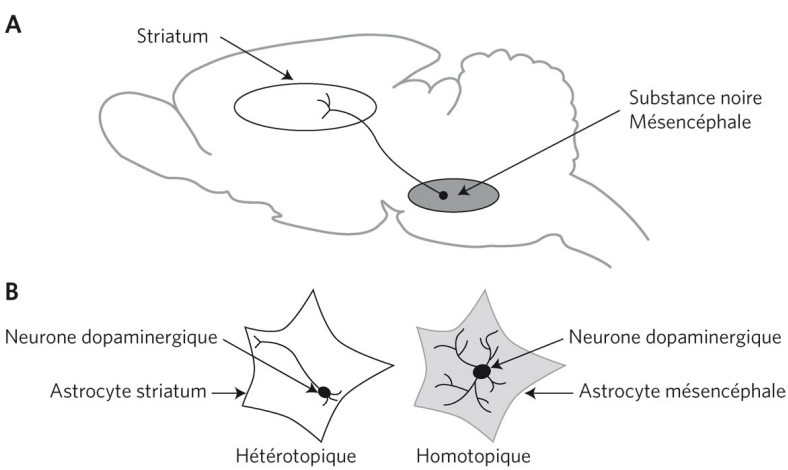


Figure 3. Système dopaminergique nigrostrié.

A. Les neurones dopaminergiques de la substance noire (ces neurones sont riches en mélanine chez les primates, d'où leur couleur noire) projettent sur le striatum.
B. Les neurones dopaminergiques de la substance noire développent des morphologies distinctes selon qu'ils sont cultivés sur des astrocytes de la même région (conditions homotopiques) ou du striatum (conditions hétérotopiques).

Je précise « ultérieurement » parce que j'ai passé l'année 1985 en congé sabbatique dans le laboratoire de Michael Shelanski (New York University, School of Medicine) avec l'objectif de me recycler en biologie moléculaire, discipline dont l'évolution avait été spectaculaire au cours des dix années précédant ce séjour new-yorkais. Pour s'en convaincre, il suffit de considérer que le séquençage du fragment d'ARN qui avait pris six années de ma vie de doctorant, de 1971 à 1976, pouvait, en 1985, être expédié en quelques semaines, sinon quelques jours[7]. Cette accélération technologique considérable trouve son explication dans la découverte de l'activité d'une enzyme, la transcriptase inverse, permettant de fabriquer de l'ADN à partir de l'ARN[8], ce qui mettait d'ailleurs à mal le dogme selon lequel on allait obligatoirement de l'ADN à l'ARN et de l'ARN à la protéine. Une année n'a pas suffi pour me mettre à jour. Une part de mon échec est aussi imputable au temps excessif que je consacrai à suivre des cours de danse et à fréquenter les salles de spectacle, autant qu'aux heures passées dans la bibliothèque de l'université où je m'oubliais dans la lecture des livres et monographies de grands auteurs. Dans le domaine de l'évolutionnisme, j'ai ainsi pu parfaire ma connaissance très superficielle de Darwin, si incroyable que cela puisse sembler pour un biologiste de 37 ans, mais aussi découvrir Stephen J. Gould et la bataille entre les deux écoles rivales des gradualistes et des saltationnistes[9]. Entre ceux qui pensaient que l'évolution était uniquement graduelle et résultait de l'accumulation sur un temps long de nombreuses petites mutations[10] et ceux qui défendaient l'idée de sauts évolutifs permettant l'apparition brutale de nouvelles espèces, des « monstres porteurs d'espoir[11] ». En biologie du développement, Charles Waddington, Hans Spemann ou Gavin de Beer me fascinaient, à l'égal des généticiens de la mouche drosophile qui, à travers des mutations modifiant la forme des organes, faisaient le lien entre génétique, biologie du développement et évolution. Ce qui, à mon

retour, a donné *Les Stratégies de l'embryon*[12], un livre maladroit mais dont l'écriture m'a permis de réfléchir à ce qui allait structurer intellectuellement le reste de ma vie scientifique.

Ces généticiens du développement avaient mis en évidence une catégorie de gènes, les gènes homéotiques, dont les mutations étaient à l'origine de changements de forme spectaculaires. Ils sont présents chez tous les organismes[13] mais furent initialement analysés, au niveau génétique, chez la mouche drosophile. Sans entrer dans les détails d'une histoire qu'on retrouvera dans *La Drosophile aux yeux rouges*[14], ces mutations homéotiques sont caractérisées par la transformation totale ou partielle d'un organe en un autre. La première transformation de ce type, la mutation homéotique *Bithorax*, a été observée en 1923 par Calvin Bridges dans le laboratoire de Thomas Hunt Morgan (1866-1945) à l'Université Columbia. Mais ce n'est qu'à partir des années 1960 que l'analyse génétique du plan corporel a pris de l'ampleur et je renvoie de nouveau au livre de Walter Gehring. Pour une raison qu'on va rapidement comprendre, je donne seulement l'exemple de la mutation *Antennapedia* dont le résultat est une transformation de l'antenne, portée par la tête, en patte (figure 4). Dans cette mutation, les cellules embryonnaires du disque imaginal[15] de l'antenne se comportent « comme si » elles étaient localisées sur le deuxième segment thoracique, porteur de pattes. Le terme « homéotique », contraction de « homoéotique », signifie qu'antenne et patte sont deux organes homologues portés par deux segments corporels distincts de la drosophile, et une mutation homéotique transforme un organe[16] en son organe homologue porté par un autre segment corporel. Cette notion d'homologie des appendices est très importante dans la réflexion sur le lien entre génétique, développement et évolution, et je renvoie à Edward Bock Lewis (1918-2004), qui reçut le prix Nobel de physiologie ou médecine en 1995 pour ses travaux sur le contrôle génétique du développement précoce de l'embryon[17]. Ce qu'on doit simplement retenir ici est le lien existant entre position et forme et le rôle joué par les gènes homéotiques dans cette correspondance.

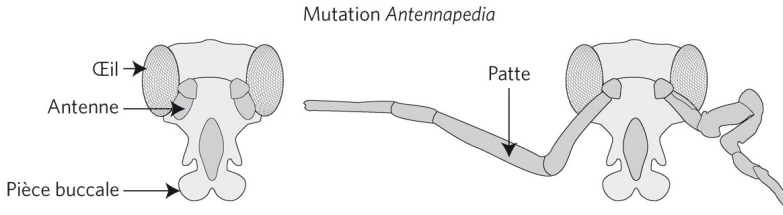


Figure 4. Mutation *Antennapedia.*

Les antennes comme les pattes se développent à partir de cellules embryonnaires constituant les disques imaginaux. Dans la mutation *Antennapedia*, les disques imaginaux de l'antenne interprètent mal leur position et se développent en pattes comme s'ils étaient portés, non par la tête, mais par le deuxième segment thoracique.

Je le répète, dans le mutant *Antennapedia*, les cellules embryonnaires qui constituent les disques imaginaux devant donner naissance à l'antenne interprètent mal leur position et prennent la tête pour un segment thoracique, d'où cette patte en place de l'antenne. D'autres mutations du même type existent, par exemple le mutant *Ophtalmoptera*, chez qui l'œil est remplacé par une aile. Ces gènes homéotiques, ou homéogènes, dont les mutations ont des effets aussi spectaculaires, encodent le plus souvent des facteurs de transcription de la classe des homéoprotéines qui se fixent sur l'ADN nucléaire par une structure de 60 acides aminés, organisée en trois hélices peptidiques et appelée homéodomaine (figure 5)[18]. Cet homéodomaine est extrêmement conservé, quasiment identique pour toutes les homéoprotéines, découverte essentielle dans laquelle Walter Gehring et son équipe ont joué un rôle majeur[19]. Lecteur intempestif, bien que neurobiologiste en devenir, je dévorais ces auteurs, ou plutôt leurs articles, et l'idée m'est venue, simple association de pensées[20], de faire le lien avec notre affaire de forme neuronale liée aux positions respectives des astrocytes et des neurones. Et si, comme pour la forme des appendices de drosophile dictée par leur position et l'expression de gènes homéotiques, la forme des neurones mis aux contacts d'astrocytes de différentes régions était, elle aussi, déterminée par l'expression de gènes homéotiques spécifiques de ces régions ? Les éditeurs de *Nature* avaient pris mon papier parce qu'il suggérait une hétérogénéité des astrocytes, idée nouvelle promise à un grand avenir[21], mais je regardais ailleurs. Quelle drosophile m'avait piqué ?

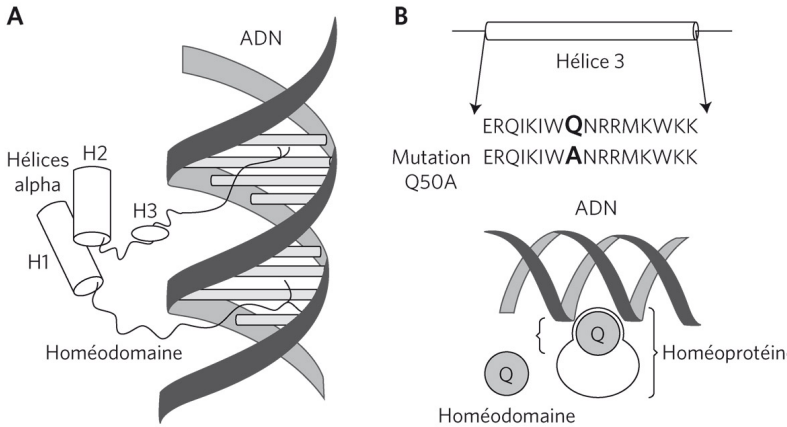


Figure 5. Homéoprotéine et homéodomaine.

A. Les homéoprotéines se fixent sur les séquences cibles de l'ADN *via* une structure de 60 acides aminés, appelée homéodomaine. Les homéodomaines, structurés en trois hélices alpha (H1, H2 et H3), sont très conservés parmi toutes les homéoprotéines. L'hélice 3 joue un rôle important dans l'interaction avec l'ADN et a été souvent désignée comme « hélice de reconnaissance ».
B. Séquence de l'hélice 3 (H3) de l'homéodomaine d'*Antennapedia*. L'acide aminé en position 50 de l'homéodomaine, ici une glutamine (symbole Q), joue un rôle essentiel dans la fixation à l'ADN structuré en double hélice. L'homéodomaine se fixe à l'ADN et le reste de l'homéoprotéine régule la transcription à travers ses interactions avec de nombreux cofacteurs nucléaires. La mutation Q50A dans laquelle la glutamine est changée en alanine (symbole A) annule la fixation à l'ADN et, de ce fait, l'activité biologique de l'homéoprotéine.

En tout cas l'hypothèse était posée, appuyée sur le lien entre forme et position. Les disques imaginaux des antennes et des pattes se développent en l'organe approprié à la position corporelle attendue, sauf mutation d'un gène homéotique créant une erreur d'interprétation de leur position, et les neurones du mésencéphale changent aussi de forme quand ils sont cultivés au contact d'astrocytes prélevés à partir d'une structure positionnée différemment au sein du cerveau embryonnaire. C'était une conjecture un peu osée et on verra plus tard comment nous avons tenté de la tester. Mais il n'était, à l'époque, pas du tout question de transfert intercellulaire de facteur de transcription[22] et, pour aventureuse qu'elle ait pu paraître, cette hypothèse, illustrée dans la figure 6, demeurait dans un cadre classique. Des facteurs de transcription porteurs d'une information de position et exprimés dans les astrocytes régulaient l'expression de morphogènes, diffusibles ou membranaires, qui interagissaient avec

des récepteurs exprimés par les neurones et dont l'expression était régulée par d'autres facteurs de transcription, ou les mêmes, eux aussi porteurs d'une information de position. Et cette signalisation[23] classique avait un effet morphogénétique reflétant les positions respectives des deux partenaires cellulaires. La forme obtenue différait donc selon que neurones et astrocytes étaient porteurs, ou non, de la même information de position, matérialisée par les facteurs de transcription, probablement des homéoprotéines si nous prenions le risque de transposer chez la souris au niveau cellulaire ce qui avait été démontré chez la mouche au niveau de ses organes. L'hypothèse n'était pas révolutionnaire mais s'écartait quand même de l'idée dominante d'un rôle de ces facteurs de transcription dans la seule détermination de la forme des organes aux périodes précoces du développement, ou dans les décisions de lignage cellulaire.

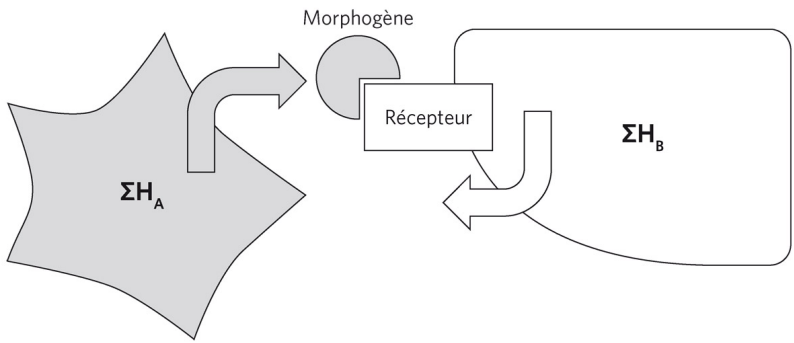


Figure 6. Schéma classique de régulation d'une activité morphogénétique.

Les combinatoires ΣHA et ΣHB d'homéoprotéines sont spécifiques des positions A et B, et régulent la synthèse d'un morphogène et d'un récepteur dont l'interaction déclenche un signal morphogénétique. Dans le schéma de la figure 3, nous avons proposé que le morphogène est sécrété par les astrocytes. Dans cette hypothèse, si astrocytes et neurones ont la même position, ΣHA et ΣHB sont identiques, le programme dendritique est activé. S'ils ont des positions différentes, ΣHA et ΣHB sont distincts et c'est le programme « axone » qui est activé.

La question était donc de démontrer ou d'infirmer cette proposition et j'expliquerai plus loin comment nous nous y sommes pris. Mais, auparavant, je vais livrer quelques réflexions plus générales sous la forme d'un pas de côté.

1. Jacques Glowinski fut élu professeur titulaire de la chaire de Neuropharmacologie du Collège de France en 1983 et exerça la fonction d'administrateur de 2000 à 2006. Par ses contributions à l'étude des amines cérébrales, il s'est imposé comme une des grandes figures de la psychiatrie biologique.

2. Il s'agit des neurones dopaminergiques du mésencéphale ventral (figure 3A).

3. Quelques grands journaux et leurs éditeurs, pas si grands que ça pour nombre d'entre eux, peuvent décider des carrières, ce qui est dangereux quand les travaux qu'ils évaluent leur sont intellectuellement inaccessibles.

4. Agid Y., Magistretti P., *L'Homme glial. Une révolution dans les sciences du cerveau*, Odile Jacob, 2018.

5. Le striatum reçoit une innervation dopaminergique et joue un rôle important dans l'activité motrice. La perte de cette innervation quand les neurones dopaminergiques dégénèrent participe à l'installation des troubles de la motricité dans la maladie de Parkinson.

6. Denis-Donini S., Glowinski J., Prochiantz A., « Glial heterogeneity may define the three-dimensional shape of mouse mesencephalic dopaminergic neurons », *Nature,* 1984, 307, p. 641-643.

7. Mais ce que ces cinq années m'ont appris, dont l'intérêt de la chimie pour la biologie, n'en a pas moins été utile.

8. L'ADN se séquence beaucoup plus facilement que l'ARN.

9. Gould S. J., *Ontogeny and Phylogeny,* The Belknap Press of Harvard University Press, 1977.

10. Darwin pensait aussi que l'évolution était uniquement graduelle – « la nature ne fait pas de saut » –, mais sans invoquer, évidemment, l'accumulation de petites mutations, puisque le concept de gène n'avait pas été formulé et que la structure de l'ADN ne fut élucidée que bien après sa mort !

11. Goldschmidt R., *The Material Basis of Evolution,* Yale University Press, 1982 (première publication 1940). Si, stimulé par la lecture de Gould, je ne m'étais pas déjà étendu sur cette question dans *Machine-Esprit*, ce débat mériterait un développement complet car il cadre avec certains propos de cet essai. On sait que les théories disruptives de Richard Goldschmidt ont rencontré l'opposition moqueuse, parfois violente, des défenseurs de la thèse d'une évolution par accumulation de petites mutations dont Thomas Hunt Morgan lui-même et, surtout, Ernst Mayr, le pape de la théorie synthétique de l'évolution.

12. Prochiantz A., *Les Stratégies de l'embryon*, PUF, 1988.

13. Tous les organismes eucaryotes (avec un noyau bien constitué) depuis les unicellulaires, comme la levure, jusqu'aux vertébrés, en passant par les champignons, les plantes et les invertébrés, expriment cette classe de facteurs de transcription.

14. Gehring W. J., *La Drosophile aux yeux rouges*, Odile Jacob, 1999.

15. Les disques imaginaux sont des structures cellulaires épithéliales embryonnaires qui, après la métamorphose, se différencient en tel ou tel organe : aile, œil, antenne, patte…

16. Ce peut n'être qu'une partie de l'organe qui est transformée.

17. Lewis E. B., « A gene complex controlling segmentation in *Drosophila* », *Nature*, 1978, 276, p. 565-570.

18. Un facteur de transcription se lie à l'ADN et participe à sa transcription en ARN messagers, eux-mêmes traduits en protéines. Cette fixation implique une reconnaissance

entre un domaine restreint du facteur et des motifs spécifiques de l'ADN. Pour les homéoprotéines, ce domaine est donc l'homéodomaine. Le reste du facteur de transcription interagit avec d'autres protéines pour former un complexe multiprotéique qui est le véritable responsable de la transcription et de sa spécificité.

19. McGinnis W., Garber R. L., Wirz J., Kuroiwa A., Gehring W. J., « A homologous protein-coding sequence in *Drosophila* homeotic genes and its conservation in other metazoans », *Cell*, 1984, 37, p. 403-408.

20. C'est la lecture « tous azimuts » qui stimule les associations de pensées, elles ne sortent pas du néant. Encore faut-il avoir le goût et le temps de lire.

21. C'est devenu un sujet d'étude majeur en neurosciences.

22. J'y reviendrai un peu plus loin, mais nous avons proposé en 1991, et démontré depuis, que nombre de ces homéoprotéines, qui sont des facteurs de transcription, passent entre cellules par des mécanismes atypiques de sécrétion et d'internalisation et sont donc aussi des facteurs de signalisation intercellulaire, voire des morphogènes.

23. Ce terme « signalisation », utilisé ici pour la première fois, rend compte de la capacité que les cellules ont de se parler et inclut tous les mécanismes possibles permettant ces échanges. Le plus classiquement, une cellule synthétise et sécrète une molécule qui se fixe sur un récepteur exprimé par d'autres cellules et cette fixation induit des changements dans les cellules receveuses : on parle de transduction du signal. D'autres modes de signalisation existent sur lesquels je reviendrai.

Chapitre 4

La survie du mal adapté

Ma formation initiale relevait de la chimie des acides nucléiques, et Jacques Glowinski, comme d'ailleurs Michael Shelanski, était un pharmacologiste travaillant à la frontière entre la neurochimie et la physiologie, en aucun cas un biologiste du développement. Dans ce domaine, j'étais donc autodidacte. J'aurais pu, elle me l'avait proposé cinq années plus tôt, rejoindre le laboratoire de Nicole Le Douarin, un phare en biologie du développement, ou demander à faire un stage dans un autre laboratoire spécialisé dans ce nouveau champ qui s'ouvrait à ma curiosité. Mais j'ai fait le choix, après mon séjour new-yorkais, de revenir au Collège de France puis de monter mon propre laboratoire à l'École normale supérieure, Jacques considérant d'un œil sceptique mes réflexions sur les mouches et le cerveau. Il n'était probablement pas loin de penser que, en fait de mouches, j'avais plutôt une « araignée au plafond ».

Si je ne m'explique toujours pas les raisons profondes de ce choix, il me semble que je me suis ainsi donné une très grande liberté dans le développement d'un projet initialement centré sur l'hypothèse que morphogenèses cellulaire et tissulaire reposaient sur des mécanismes apparentés, pour ne rien dire de la suite, bien plus troublante. C'était un risque non calculé, une impossibilité de lâcher une idée qui m'occupait en toutes circonstances, et j'entends encore la voix très caractéristique de Nicole Le Douarin venue visiter notre nouveau laboratoire de l'École normale : « Alain, j'espère pour vous qu'on ne fait pas que cela dans votre laboratoire. » De fait, nous ne faisions pas

que cela puisqu'une grande part de nos activités était consacrée à des études de « mécanobiologie » inspirées de D'Arcy Thompson et au rôle des molécules de la matrice extracellulaire[1] dans la différenciation des neurones. Peut-être que venir d'un monde différent permet un regard neuf, libéré de la contrainte de ce qui est su « de tout temps », même si quelques-unes de ces vérités ont pu être transmises sans jamais avoir subi, ou seulement superficiellement, l'épreuve d'un examen critique approfondi.

Ce fut une chance immense, en 1989 puis après notre installation à l'École normale, d'avoir eu dans mon équipe des chercheurs compétents et enthousiastes. Je l'ai expliqué en 2018, dans un commentaire sollicité et publié par *The EMBO Journal*[2] : ces chercheurs étaient libres de refuser de travailler sur l'hypothèse à haut risque d'un « voyage intercellulaire » des homéoprotéines[3] et la plupart ont effectivement fait ce choix, se contentant d'utiliser des trouvailles techniques dérivées de cette recherche, en particulier la découverte de peptides capables de traverser les membranes cellulaires. Leurs travaux ont assuré notre survie et, paradoxalement, je leur suis redevable de leur « *I'd rather not* ». Mais d'autres se sont jetés à l'eau. Alain Joliot, dont le patronyme trahit le pedigree impressionnant[4], était mon premier thésard travaillant sur ce thème, faisant preuve d'un vrai courage car il était conscient du risque, des collègues proches ne s'étant pas privés de le mettre en garde. « Bon chien chasse de race », il m'a accompagné dans cette aventure et la poursuit, depuis longtemps déjà, pour son propre compte. L'autre chercheur à qui ce projet doit sa survie est Michel Volovitch, un professeur et biologiste moléculaire de haut vol, dans ma tranche d'âge, que j'avais rencontré au cours de nos thèses respectives chez François Chapeville, la sienne sur les virus végétaux à ADN et la mienne, on s'en souvient peut-être, sur ceux à ARN, les picornavirus pour être précis.

Par-delà les réalités hiérarchiques, nous formions déjà un trio d'amis aux compétences très complémentaires. Je me trouvais plutôt à l'aise dans les considérations théoriques mais, tout en lisant beaucoup et aimant les spéculations, je prenais plaisir au travail de paillasse qui libère la tête en occupant les mains[5] et je gardais les pieds sur terre, y compris politiquement[6]. Alain et Michel partageaient avec moi la même « idée de la science », mais étaient, sont toujours, outre des

intellectuels, des expérimentateurs extraordinaires qui ont inventé les outils et mis au point les expériences qui ont porté le projet et assuré sa survie. Alain a rapidement monté son équipe et accompli des travaux essentiels sur les mécanismes de transfert intercellulaire des homéoprotéines. Michel a rejoint l'équipe de Sophie Vriz, plus tard fusionnée avec celle d'Alain[7], et localisée depuis 2009 dans le Centre interdisciplinaire de recherche en biologie que j'avais créé au Collège de France. Un récent comité d'évaluation a suggéré qu'ils quittent les lieux. Décision pour le moins étrange quand on connaît l'originalité et la qualité expérimentale de leurs travaux exécutés en lien avec des équipes de chimistes, même s'ils n'avaient pas été publiés dans les trois ou quatre grands journaux qui font la loi. Il est vrai qu'Alain et Michel sont des amis (je suis le parrain laïque d'Achille, le fils aîné d'Alain), mais je ne pense pas être ici aveuglé par cette amitié.

Cette séparation imposée, mal vécue après plus de trente années de travail en commun, me fournit une entrée pour relever certains préjugés qui règnent dans l'organisation des structures de recherche dans notre domaine et conduisent trop souvent à prendre des décisions parfois non seulement injustes[8], mais surtout contre-productives. Cela m'est aussi arrivé quand j'exerçais des responsabilités, je le reconnais volontiers. Nous étions trois à avoir, en 1990, embrassé un sujet de recherche hétérodoxe, nous éprouvions du plaisir à nous retrouver quotidiennement pour réfléchir ensemble, chacun avec ses spécificités, ce qui veut dire nos défauts et nos qualités complémentaires, et cette association a généré des résultats originaux[9]. C'est sans doute dans ce contexte qu'il faut moduler – je vais le faire – la notion de sujet de la science telle que je l'ai défendue, en opposition à la conception dominante d'une cité scientifique productiviste reposant, pour la création de connaissances nouvelles, sur la seule organisation hiérarchique et les progrès technologiques, à la façon d'une « entreprise-sciences ». Pour des raisons qui tiennent à nos histoires personnelles respectives, scientifiques, familiales ou autres, nous étions rapidement entrés en résonance. Je ne crois pas en la Sainte Trinité, mais nous formions un trio, un sujet multiple, un « je collectif » qui s'est révélé très efficace dans la poursuite du projet commun. Il est vrai qu'en 1990 et en France, à condition de ne pas céder à des pulsions paranoïaques et de ne pas ignorer certaines contraintes justifiées par l'utilisation de fonds publics, il était vraiment

possible de prendre des risques. Nous n'étions pas soumis à cette évaluation permanente, parfois superficielle, fondée sur des principes organisationnels imposés et avide de résultats à court terme dont la qualité se mesure au nombre de publications dans les grands journaux[10], eux-mêmes inévitablement soumis aux effets de mode et aux mains, à de rares et précieuses exceptions près (j'en ai connu), d'éditeurs conformistes, sans courage et sans imagination[11]. Mon jugement est nécessairement biaisé, et nul n'est forcé de le prendre pour argent comptant, mais il me semble que le risque a été payant si l'on veut bien considérer l'intérêt potentiel de la découverte d'une voie de signalisation inattendue impliquant possiblement 200 à 300 protéines. Même si la démonstration de fonctions physiologiques associées à cette voie n'a été apportée que pour une poignée de ces protéines, ce qui a déjà pris une trentaine d'années[12] – longévité permise par la protection octroyée par le mode de fonctionnement, à l'époque et en France, de notre système de recherche. Sans compter, à partir des années 2000, mes positions de pouvoir académique qui ont permis de protéger notre travail. Il me semble que ce qui a été possible en 1990 ne le serait plus aujourd'hui. J'y vois plusieurs raisons.

Une première d'entre elles est qu'il est difficile de s'écarter du schéma hiérarchique d'un chef dirigeant quelques étudiants et postdoctorants, ingénieurs et techniciens et, parfois, un ou deux chercheurs statutaires qui, pour n'être pas « chefs », n'en sont pas moins souvent très utiles dans une équipe. Ce formatage peut se justifier pour certains types de recherches, celles qui suivent le sillon, aucune honte à cela, ou – surtout – quand les acteurs concernés le souhaitent. En revanche, il est indéfendable quand il vient à nuire à la créativité scientifique. Certains pensent en solitaire, d'autres ont eu la chance de trouver des compagnons de route avec qui les rapports excluent la dimension hiérarchique de l'équipe type. Je suis très attaché à la juxtaposition, dans un centre de recherche, d'équipes scientifiquement indépendantes de la direction générale du centre de recherche et j'ai fait appliquer cette règle en tant que directeur du département de biologie de l'École normale supérieure, puis du Centre interdisciplinaire de recherche en biologie au Collège de France. Mais je ne vois vraiment pas pourquoi il faudrait casser, par conformisme institutionnel, des associations d'individus construites dans la

volonté[13] d'explorer des champs nouveaux ou qui ont donné les preuves de leur capacité à produire des connaissances nouvelles. Quelle est la logique, au nom du « je ne veux voir qu'une seule tête », de séparer, sur la base du schéma dominant, des individus heureux de travailler ensemble ou dans des équipes voisines ? Imagine-t-on un instant qu'on ait demandé à François Jacob, Jacques Monod et André Wolff, le célèbre trio pasteurien, un véritable « je collectif » ou « singulier pluriel » de se séparer, à seule fin d'évaluer ce que chacun valait par lui-même, établir qui était le chef ? C'eût été crétin. En recherche, la seule règle valable est « *whatever works*[14] ».

Une deuxième de ces raisons est la vision à court terme qui prévaut dans l'évaluation et le financement des projets de recherche, même pour les équipes qui ont fait leurs preuves et ne bénéficient pas, pour autant, de la liberté que confère un soutien important et de longue durée, comme c'est le cas en Allemagne *via* les instituts Max-Planck[15]. Évidemment, évaluer est nécessaire, argent public oblige, mais pour éviter des erreurs il faudrait que les comités, ceux qui évaluent et ceux qui financent, aient le courage de soutenir des projets difficiles et incertains, donc sans garantie de succès. Pour ce, on doit être soucieux de juger les travaux sur d'autres critères que leur conformisme et/ou le nombre de publications dans les grandes revues scientifiques dont chacun reconnaît les biais éventuels. Une telle évaluation « haute couture » exigerait que soit pris le temps nécessaire pour lire les articles, et pas seulement les compter[16], comprendre les projets et en discuter sur le fond. Qu'un comité débarque, reste deux jours pour inspecter, à la va-vite, un grand nombre d'équipes, puis reparte après avoir tranché dans le vif, cela est malsain. Si nécessaire, il serait bon que les scientifiques qui dirigent des centres de recherche prennent le temps de remettre en question certains jugements hâtifs et superficiels, même si cela complique leur travail[17].

Sydney Brenner, encore lui, écrivait, on s'en souvient peut-être : « Maintenant les étudiants en thèse des institutions américaines ont peur… Il leur faut performer. Le postdoctorant est un travailleur asservi. » Mais, à l'aune d'un tel système, qui n'aurait pas peur ? Qui oserait s'engager dans une recherche dont les résultats ne sont pas, pour l'essentiel et sauf « accident », connus d'avance ? Nous vivons dans une cité scientifique de plus en plus contrôlée et cette activité de police a de multiples canaux. Sa forme la plus évidente est la

dénonciation anonyme de la fraude scientifique sur un site spécialisé, comme Pubpeer. On ne peut nier qu'il y ait des fraudes et, par-delà la dénonciation de cet état de fait[18], il faut en comprendre les causes, parmi lesquelles le fameux « publier ou périr » n'est probablement pas en dernière place. Cela ne veut pas dire qu'il n'existe pas de chercheurs malhonnêtes, même si certains travaux scientifiques, on l'espère non frauduleux, suggèrent que leur pourcentage n'augmente pas autant que certains « chevaliers blancs » autoproclamés le prétendent[19]. Mais ce qui importe en priorité est de refuser cette contrainte qui s'exerce de façon permanente à travers les cursus et les formes d'organisation et d'attirer l'attention sur une situation qui nuit à la sérénité du travail scientifique et, de ce fait, à sa qualité[20].

Pour ce qui est du cursus académique, je commencerai par le chemin de croix que parcourent les jeunes chercheurs, même les plus talentueux. Leur premier contact avec la science, hormis quelques stages parfois effectués au cours de leur scolarité, est au niveau du master 1, soit quatre années après le baccalauréat, dans un laboratoire le plus souvent trouvé un peu par hasard, mais qui peut donner le goût de continuer. Le master 2, qui ne peut se faire dans le même laboratoire, c'est le dogme de la rotation, dure une petite année et se solde par un rapport jugé par l'université de rattachement. L'affaire se corse alors pour ceux qui désirent préparer une thèse d'université et concourir aux bourses doctorales octroyées au compte-gouttes, pour une durée de trois ans sur un projet sélectionné par les jurys d'écoles doctorales. Cette durée limitée exclut que les critères de sélection encouragent la prise de risque. La compétition est rude mais peut être atténuée par le recours à des contrats, quand les équipes d'accueil en ont, qui peuvent attester que l'étudiant sera payé, pas cher, trois années durant. Si tout se passe bien, la thèse démarre, avec des évaluations obligatoires effectuées à échéances rapprochées par des comités de thèse, pour être certain que le travail sera bouclé en trois ans, écriture comprise et, officiellement, avec deux papiers signés en premier auteur. Quand une quatrième année s'avère nécessaire, il revient à l'équipe de la financer, si elle en trouve les moyens. Sauf rattachement à un projet qui marche déjà très bien, ce qui est exigé est de l'ordre de l'impossible et interdit toute prise de risque pour l'étudiant comme pour l'équipe d'accueil.

En général, le doctorant boucle son affaire avec une thèse parfois

excellente si toutes les bonnes fées étaient réunies autour du berceau, mais le plus souvent en fermant les yeux sur les faiblesses, les membres des jurys – scientifiques eux-mêmes – étant bien conscients de la difficulté de l'exercice. Vient alors la période postdoctorale, en général à l'étranger si le responsable de l'équipe de thèse a le carnet d'adresses qui convient et si les publications de thèse sont honorables. Le calvaire recommence alors pour une période de deux à huit ans qui permet, ou non, au jeune chercheur de se constituer un dossier de publications grâce auquel, environ douze ans après le baccalauréat, il sera peut-être recruté comme chargé de recherche ou maître de conférences. On l'aura compris, pas le temps de flâner, pas le temps d'explorer des territoires inconnus, pas le temps de trouver une question qu'on peut faire sienne[21], il s'agit d'être performant. Je renvoie au commentaire de Sydney Brenner sur la « nouvelle culture en science… »

Il faut s'en réjouir, grâce à l'action en 1990 de Claude Paoletti, un directeur visionnaire du département des sciences de la vie du CNRS conseillé par Daniel Louvard, futur directeur de l'Institut Curie, il est aujourd'hui possible, en France, pour un de ces rescapés de monter sa propre équipe et de n'être pas recruté comme cadre moyen au service d'un mandarin[22]. Ce fut un progrès considérable dans la quête de l'indépendance intellectuelle des jeunes chercheurs. Il a pour seul défaut que ceux-ci, plus si jeunes que ça, sont jetés dans la compétition pour l'obtention de contrats dont le nombre est limité et dont les thèmes sont souvent orientés. Une des agences principales de distribution des contrats en France, l'Agence nationale pour la recherche (ANR), joue là un rôle important puisque les financements obtenus vont directement aux équipes, sans passer par le directeur ou la directrice du centre de recherche, ce qui assure leur indépendance intellectuelle. On s'en souvient, l'ANR présente aujourd'hui des taux de succès autour de 24 % et a cessé d'imposer des associations entre équipes et des thèmes systématiquement sociétaux. C'est un vrai progrès, même si un certain nombre de précautions, comme les clauses requérant que les projets justifient de leurs « ambition et caractère innovant remarquables », peuvent limiter l'impact immédiat de ce récent retour à un mode de fonctionnement raisonnable. Surtout, l'expérience prouve que les évaluateurs, sauf exception, continuent de demander que le projet soit assuré, ou presque,

d'aboutir. La prise de risque n'est donc pas de mise, surtout à un stade de la carrière où l'erreur n'est pas bienvenue. Il est exact, même si ce n'est pas une consolation, que ce biais « sécuritaire » n'est pas propre aux instances de financement de notre seul pays[23].

Comment, dans ces conditions, attendre d'un individu non suicidaire de s'engager sur des projets personnels et à risque ? Ce serait déraisonnable, d'autant plus qu'à cet âge, autour de 35 ans, nombre de ces chercheurs normalement constitués ont fondé une famille, acte méritoire qui n'engage pas forcément à jouer sa carrière à la roulette russe. Il faut continuer d'être performant et s'efforcer de publier dans des journaux de haute visibilité, condition incontournable pour progresser normalement dans sa carrière et y trouver, qu'on me pardonne, le chemin de son propre assujettissement. Rien de très étonnant, cette course éperdue, nez sur le guidon, interdit de s'attarder sur l'histoire de nos disciplines, voire de lire des pans entiers de la littérature scientifique contemporaine, activités essentielles à la formation de l'esprit scientifique[24], sans parler du loisir de flâner intellectuellement et d'entretenir un dialogue intérieur auquel peuvent s'inviter des savants amis, certains depuis longtemps disparus.

On le sait désormais, une publication ou deux dans *Cell*, *Nature* ou *Science* peuvent décider de toute une carrière, indépendamment de la valeur scientifique réelle des articles et des qualités de ceux qui les écrivent. Évidemment, il arrive souvent que certains travaux très originaux aient accès à ces revues prestigieuses, en raison même de cette originalité. Mais ce succès mérité présente, presque toujours, un coût en temps d'évaluation et en celui dédié aux expériences supplémentaires demandées[25], sans que le fond de ce qui est présenté soit sensiblement modifié par les multiples rectifications et sans que ces modifications assurent la publication. Je laisse apprécier à quel point cela peut ralentir l'avancée d'un projet surtout quand il arrive, c'est fréquent, qu'après une ou deux années, parfois plus, de travail complémentaire le papier soit refusé. Tout, ou presque, étant alors à recommencer. Pour augmenter la probabilité de succès, il est préférable de proposer une étude consensuelle, si possible bardée de technologies « dernier cri » et que les éditeurs peuvent comprendre. Une récente étude publiée dans *Science*[26] vient de le rappeler : il est aussi préférable d'être internationalement reconnu et personnellement

proche des éditeurs et des scientifiques – les *reviewers* – qui jugeront le travail. Dans le cadre de cette activité de lobbying, il devient plus payant de se fabriquer un réseau dans les réunions internationales que de rester dans son laboratoire à travailler avec ses collègues. Bref, sauf miracle, il est préférable de ne pas être trop indépendant des « leaders » du domaine, voire carrément « *out of the box* », et de ne pas se ranger dans la catégorie des « *misfits* » que la promiscuité, y compris celle des congrès, met mal à l'aise. Malheureusement, ce modèle est valable non seulement pour les publications mais aussi pour les demandes de contrats nationaux et internationaux, dont le succès est lui-même fortement conditionné par le dossier de publications et l'entregent. Bref le système se mord la queue et publier, dans un grand journal, des données qui dérangent peut relever de l'exploit. C'était déjà un peu vrai quand j'étais jeune chercheur, ça l'est bien plus aujourd'hui.

Ce mode de fonctionnement, importé des pays anglo-saxons, pourrait ne pas être dominant en France où les chercheurs bénéficient, s'ils ont passé toutes les étapes mentionnées ci-dessus, d'un statut de fonctionnaire qui leur offre la garantie de l'emploi et devrait leur assurer, ce n'est plus véritablement le cas, une grande liberté et un financement minimum de leurs travaux[27], même si ceux-ci ne sont pas publiés dans les plus grandes revues ; car il existe un nombre raisonnable de journaux « normaux » qui permettent de publier ses travaux sans les obstacles qui viennent d'être décrits[28]. Il faut donc saluer et encourager les initiatives nées d'une prise de conscience du gâchis de temps et d'argent engendré par ces pratiques, pour offrir des solutions alternatives, par exemple la publication des manuscrits sur des sites spécialisés, comme, en biologie, bioRxiv[29]. Mais, pour que ces initiatives soient utiles, il faudrait que les agences nationales, au moins elles, et les comités d'évaluation ou de recrutement modifient leur comportement. Ce qui m'amènera, pour clore ce chapitre, à écrire quelques mots sur l'évaluation.

Auparavant, il faut rappeler – tout n'est pas négatif – que des financements importants, donnant accès à des plateaux techniques de haut niveau, permettent aujourd'hui d'offrir des outils compétitifs pour certaines équipes dont les travaux reposent sur les technologies de rupture. Les pouvoirs publics l'ont compris qui, même si nous sommes encore loin du compte, développent ces outils et les mettent

au service de la communauté. Si l'on continue dans ce sens, sans oublier de mettre fin à sa pauvreté pour ce qui est du financement des équipes et des salaires, la recherche française pourra redevenir compétitive dans le cadre international actuel de production des connaissances. Mais risqueront toujours d'être mises en difficulté les équipes qui s'obstinent à poursuivre des recherches parfois mal comprises et, surtout, dont les résultats ne sont pas acquis d'avance. Ces travaux sont sans doute, pour une grande part, voués à l'échec, mais certains d'entre eux, comme en évolutionnisme les « monstres porteurs d'espoir » de Richard Goldschmidt, pourraient ouvrir des champs nouveaux[30], pour peu qu'on leur donne une chance. Réintroduire les moyens d'une véritable liberté intellectuelle serait donc la mère des réformes et œuvrer en ce sens est, selon moi, la mère des batailles.

J'en viens donc à l'évaluation. Aujourd'hui, et c'est un autre progrès auquel il a déjà été fait allusion, la recherche en biologie s'effectue le plus souvent au sein de centres de recherche abritant des équipes indépendantes, toutes évaluées à égalité, qu'elles soient dirigées par un chercheur établi ayant pignon sur rue ou par un de ses collègues en début de carrière. En France, mais des systèmes équivalents sont en place dans tous les pays, ces équipes ont été recrutées et sont évaluées, tous les cinq ans environ, par un comité scientifique consultatif, un *scientific advisory board*. À la suite de cette première évaluation consultative, un schéma de centre, indiquant les équipes qui le composent, est présenté à un comité officiel, aujourd'hui le Haut Conseil de l'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur (Hcéres), qui donne son opinion et les tutelles (universités et établissements publics, comme le CNRS ou l'Inserm) adoubent, ou non, les propositions. Normalement, le calcul des budgets prend en compte ces évaluations[31]. À toutes ces étapes, la direction d'un centre de recherche a son mot à dire. D'abord en composant librement le comité scientifique consultatif, dont le choix des membres n'est pas neutre. Ensuite, en examinant, de préférence en concertation avec les équipes, les avis de ce comité. Elle peut s'opposer aux différentes instances d'évaluation en proposant aux tutelles, arguments à l'appui, le recrutement ou le maintien d'une équipe mal notée. Cela demande de la conviction, de la pugnacité, de la générosité « budgétaire », voire du courage, mais c'est faisable dès

lors qu'on est décidé. Cette capacité à s'opposer quand cela semble juste contribue à construire un esprit de solidarité et à apaiser les peurs (une fois encore, relire Sydney Brenner). C'est à ce prix qu'on peut aussi faire cohabiter toutes les sensibilités et tous les caractères, depuis les premiers de la classe, du style « moissonneuse-batteuse » qui ramassent toutes les médailles, les contrats prestigieux[32] et les publications glorieuses, jusqu'aux « rêveurs » qui explorent des champs un peu marginaux, mais d'où peuvent un jour sortir des pépites. Puisque j'ai eu l'honneur d'avoir été professeur puis administrateur du Collège de France, je dirai que c'est là, pour moi, la philosophie de cette belle maison et qu'elle devrait constituer la pierre angulaire des recherches qui y sont conduites, comme de celles menées dans tous les centres de recherche qui ont une ambition intellectuelle véritable.

D'où l'intérêt de mener une réflexion sur la façon d'évaluer les équipes. Pour des raisons de calendrier, les évaluateurs n'ont pas, le plus souvent, la possibilité de consacrer à chacune le temps nécessaire pour juger sur le fond. De ce fait, les index de publications et autres mesures de même nature, à partir desquelles sont établis les classements internationaux comme celui de Shanghai, dont le principe a été exposé plus haut, constituent les bases d'une évaluation supposée objective, puisque chiffrée, sans qu'on aille nécessairement chercher plus loin. C'est inévitable quand on veut évaluer tout le monde et tout le temps. Je vais faire, dans les lignes qui suivent, une proposition qui prend en compte ces données chiffrées, non sans les subvertir. On peut, sans doute, en faire beaucoup d'autres, et de bien meilleures. Celle-ci a pour particularité d'être fondée sur l'idée que l'évaluation, parce qu'elle est trop générale, ne s'exerce pas forcément là où elle serait la plus utile.

À l'échelle d'une communauté, centre de recherche ou même plus, les index quantitatifs permettent, en tenant compte de la taille et du domaine de recherche des équipes, de construire une courbe de Gauss sur laquelle elles se distribuent (figure 7). En partant du principe que 80 % des équipes sont bonnes, ce qui veut dire produisent des résultats valides utilisables par la communauté, on pourrait n'évaluer que celles situées aux bords de la distribution, soit les 10 % les « meilleures » et les 10 % les plus « mauvaises », selon ces index[33]. Cela diminuerait la charge de travail et donnerait aux évaluateurs le

temps d'aller au-delà des chiffres. D'autant plus que pour les meilleures équipes, il s'agirait seulement d'identifier celles qui font de la « gonflette » et publient par an plus d'articles que leurs auteurs ne peuvent en lire, même si, par le biais de connexions sociales très efficaces, ce peut être dans d'excellents journaux. Pour les 10 % de « cancres », l'évaluation doit être véritablement approfondie. Une première raison en est que l'échec apparent peut cacher des découvertes mal acceptées par la communauté ou des projets très risqués qui exigent du temps pour arriver à maturité. Il faut alors protéger. Il peut aussi y avoir de vrais échecs et il est nécessaire d'en comprendre les causes, soit pour trancher dans le vif, soit pour aider en accompagnant l'équipe en péril, au moins pour un certain temps. L'évaluation, ce n'est pas « surveiller et punir » ou distribuer des images pieuses. En tout cas, ce ne devrait pas l'être.

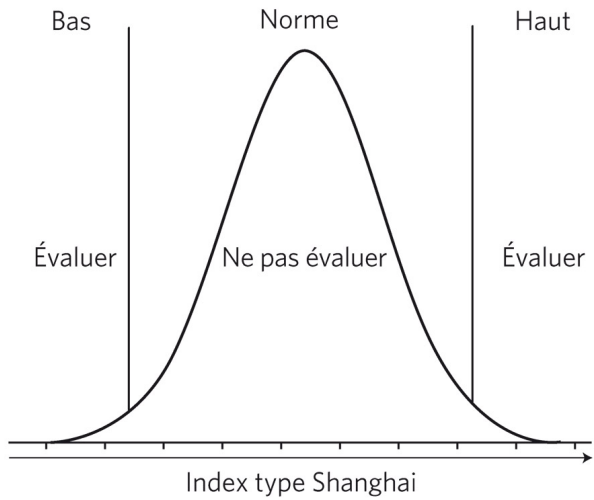


Figure 7. Évaluation.

En appliquant les index d'évaluation classiques, les équipes se distribuent, par domaine, sur une courbe de Gauss. Ce schéma propose de faire porter l'évaluation sur les équipes hors normes. Les notes les plus basses peuvent soit sanctionner un travail médiocre, soit traduire des difficultés rencontrées à développer des projets qui prennent du temps, voire refléter une incompréhension de la part des *reviewers* et éditeurs des journaux les mieux cotés. Les notes les plus hautes peuvent correspondre à des travaux effectivement excellents, mais peuvent aussi être fallacieusement gonflées par divers artifices évoqués dans le texte.

Cette proposition, ou toute autre relevant d'une analyse proche, a

peu de chances d'être retenue pour la raison que le but réel des évaluations est justement de classer ces 80 % d'équipes qui se situent dans la norme, et de matérialiser ce classement en promotions et, parfois, en financements. Les autres étant soit acceptées, soit éliminées d'emblée. Tout se passe comme si les marges étaient négligeables, quand c'est aux marges que l'essentiel se joue. Évidemment, l'idéal serait que toutes les équipes, y compris celles « dans la norme », soient évaluées sur la base de critères scientifiques solides, lecture critique des productions à l'appui, et discussions contradictoires et prolongées entre évaluateurs et évalués. Hélas, le temps manque, et le classement repose, pour une part importante, sur une présentation rapide, autour de quinze à vingt minutes, de travaux ayant mobilisé plusieurs individus par équipe sur plusieurs années. Il s'agit en réalité d'une épreuve pour communicants, cette secte d'ignares dont l'emprise se resserre sur toutes les formes d'activité, pas seulement en science[34]. J'ai eu une étudiante d'un talent exceptionnel qui n'a pas hésité à passer plusieurs semaines à préparer cette performance de « ma thèse en 180 secondes », farce relevant d'une pure logique de communication, illustration impeccable du pas pris par la forme sur le contenu. Tant pis pour tous ceux qui, ayant choisi la recherche, continueraient de penser que le contenu prime sur la forme. Ils seront les dindons de la farce. Aujourd'hui cette étudiante a quitté la science pour une activité industrielle. Elle a bien fait.

Pour conclure ce développement sur l'évaluation, il faut bien admettre que, pour nombre de décideurs mais aussi de scientifiques, la science se déroule dans le cadre d'une pensée sans risque[35]. Le fonctionnariat de la preuve[36] l'a emporté et ceux pour qui la recherche reste un engagement existentiel, au risque de l'erreur car ils avancent dans l'incertain, représentent une infime minorité. Sauf à renoncer à « notre vaste appétit », il faut trouver d'urgence les moyens d'assurer leur survie.

1. Les cellules sécrètent ou expriment à leur surface des protéines, le plus souvent glycosylées (porteuses de sucres), qui les entourent et constituent une matrice.

2. *Cf.* Prochiantz A., « How to navigate counter dogmatic research findings », art. cit.

3. Un peu de patience, j'y viens.

4. On se contentera de rappeler qu'il est l'arrière-petit-fils de Pierre et Marie Curie.

5. Un peu comme la course à pied.

6. Il eût été suicidaire de ne pas tenir compte des réalités politiques institutionnelles. Y prêter attention était nécessaire pour protéger et faire éventuellement aboutir une recherche qui apparaissait excentrique à beaucoup. La position du « seul contre tous et advienne que pourra », enfermement héroïque dans une posture paranoïaque, ne peut conduire très loin.

7. Alain Joliot est un biologiste cellulaire et cette fusion avait pour but de transférer à des modèles *in vivo*, essentiellement chez le « poisson-zèbre », les outils et concepts développés à partir de cellules en culture.

8. Le plus souvent de bonne foi car les erreurs sont inévitables.

9. Quand on me demande, par exemple pour l'attribution d'un prix, de juger de l'originalité du travail d'un ou d'une collègue, je pratique la stratégie du « gommage ». Qu'est-ce que cela aurait changé si cette personne n'avait pas existé ? Parfois, on peut supposer que le domaine ne se serait pas développé dans cette direction à un horizon prévisible. D'autre fois, on se dit que le retard aurait été de quelques années, quelques mois ou quelques semaines. C'est la différence entre escalader en solitaire la face nord de l'Eiger et monter en téléphérique pour se battre à qui sortira en premier de la cabine.

10. Pour les biologistes, *Cell*, *Nature*, *Science* ou, à un moindre degré, leurs clones font la loi. Publier dans un de ces trois journaux donne une impunité de longue durée, même si la valeur scientifique réelle de l'article peut être discutable.

11. On se rappelle sans doute l'aphorisme de Sydney Brenner : « Je pense que la revue par les pairs entrave la science. En fait, je pense qu'il s'agit d'un système complètement corrompu. Il est corrompu de multiples façons, du fait que les scientifiques et les académiques ont délégué aux éditeurs de ces journaux la capacité de porter un jugement sur la science et les scientifiques. »

12. Cela peut sembler très long, mais quand une ligne scientifique n'est poursuivie que par une poignée de laboratoires, elle ne bénéficie pas de la synergie des projets partagés par un grand nombre d'équipes. Par ailleurs, dans l'anxiété permanente de l'erreur, nous passions un temps fou à faire et refaire les expériences.

13. Le plaisir amical d'explorer ensemble est une possible composante de la créativité.

14. « Du moment que ça marche. » Contrairement au sens commun, comme on peut le découvrir à travers leurs écrits intimes, « comment ai-je trouvé ? » est l'interrogation principale des grands inventeurs. Il n'y a pas de méthode pour trouver, ça se saurait.

15. Mais jusqu'à 65 ans seulement, habituelle discrimination sur la base de l'âge.

16. Comme les piles de draps dans son armoire normande.

17. On peut comprendre qu'ils rechignent à le faire dans la mesure où, du fait de la sous-administration de la recherche au niveau des laboratoires, ce travail de direction est d'une ampleur excessive et nuit à l'activité scientifique des responsables.

18. Ce qui n'est pas pareil que de dénoncer anonymement un collègue sur des sites spécialisés.

19. Fanelli D., « Is science really facing a reproducibility crisis, and do we need it to ? », *PNAS USA*, 2018, 115, p. 2628-2631.

20. Et, dans certains cas, à son honnêteté.

21. C'est différent de construire son projet et de se le voir « imposer », cela change la nature du travail et le rapport au travail.

22. Il s'agit de la création en 1990 du programme ATIPE du CNRS, aujourd'hui ATIP-AVENIR avec une participation de l'Inserm. Ce programme ne fonctionne que pour la biologie.

23. Sydney Brenner : « Les financeurs actuels, les bureaucrates de la science, ne souhaitent pas prendre le moindre risque. De ce fait, pour la financer, ils veulent savoir depuis le début que ça va marcher. »

24. Bachelard G., *La Formation de l'esprit scientifique*, Librairie J. Vrin, 1938.

25. Donc, aussi, un coût financier.

26. Brainard J., « Reviewers award higher marks when a paper's author is famous », art. cit.

27. Le financement sur contrat, par le biais d'agences de financement comme l'ANR, a un côté positif car il est le gage de l'indépendance des équipes, mais une fraction stable du financement, non soumise à cette compétition, devrait être assurée afin de permettre la prise de risque et de ne pas faire dépendre toutes les capacités financières des équipes de la roulette russe des 20 à 30 % de succès.

28. Encore que, même dans ces journaux, certains éditeurs peuvent adopter des politiques maximalistes et suivre aveuglément, par manque de courage ou de compétence, des demandes exagérées, voire absurdes, émanant de *reviewers*.

29. Une équipe peut déposer ses résultats sur ce site bioRxiv et les rendre publics en même temps qu'ils sont soumis pour évaluation à un journal classique.

30. Pas forcément révolutionnaires, mais parfois simplement inattendus.

31. Le nombre de chercheurs statutaires intervient aussi dans ce calcul, c'est un paramètre discutable.

32. Parmi eux, et en Europe, les contrats du Conseil européen de la recherche (European Research Council, ERC) sont les plus valorisants et leur mise en place a changé la donne en finançant confortablement pour cinq années, et *via* trois appels d'offres distincts, des équipes dont les responsables sont à des stades différents de leur carrière. Il faut s'en réjouir, un contrat ERC continue de faire la différence. Mais, réussite ou échec, les jurys ne sont pas infaillibles et on regrettera qu'un succès, en plus de donner des moyens, confère un statut quasi intouchable de « premier de cordée ». Un contrat, même prestigieux, est une aide au financement, pas un trophée.

33. Ces pourcentages sont indicatifs, et leur fonction est d'illustrer l'idée.

34. Graeber D., *Bullshit Jobs*, Les Liens qui libèrent, 2018.

35. Oxymore.

36. L'expression « travailleur de la preuve » m'a été suggérée par un ami, bachelardien sans doute. Mais en gardant celui de fonctionnaire, c'est la mentalité que je critique. Car je n'ai rien contre le fonctionnariat, bien au contraire, dès lors qu'il permet une prise de risque accompagnée par de véritables financements et une évaluation sérieuse.

Chapitre 5

Accident

Dans le chapitre « Quelle est la question ? », j'ai expliqué comment était née l'hypothèse de mécanismes communs dans l'élaboration de la forme des organes et de celle des cellules. En remontant un peu plus haut, on se rappellera que la position d'un neuroblaste joue un rôle majeur dans les propriétés du futur neurone, par exemple quelle forme, quel neuromédiateur, quelles connexions synaptiques ? Le tout évidemment d'une importance extrême pour la physiologie, discipline à ne jamais oublier, quel que soit le niveau d'analyse, de la molécule au comportement, auquel les études sont conduites. Au-delà des neurones, qui ne constituent que 10 %, au plus, des cellules, tous les autres éléments cellulaires, immédiats ou plus lointains, dont les cellules vasculaires et gliales, occupent eux aussi des positions dans l'espace cérébral en construction. Or ces positions sont marquées par l'expression de gènes, parmi lesquels des gènes de la famille des homéogènes, dont un chapitre précédent a rappelé les fonctions morphogénétiques, chez tous les animaux.

François Jacob[1] expliquait un jour, c'était au Collège de France où il professait, que si l'on dissocie, expérience de pensée à la Einstein, les cellules d'une main ou celles d'un pied, on obtient des types cellulaires identiques : fibroblaste, kératinocyte de poil, cellule musculaire et autres. Ce qui distingue les mécanismes à l'œuvre dans la différenciation cellulaire – faire un fibroblaste ou un neurone – et dans la morphogenèse de l'organe, ici la main et là le pied. C'est évidemment juste, mais pas totalement, comme le suggère la figure 8

qui illustre l'hypothèse, autre expérience de pensée, selon laquelle les mêmes modifications, par exemple touchant le nombre et la distribution des molécules d'adhésion, puissent changer la forme d'un organe, sans information sur la nature des cellules, et aussi celle des cellules, sans oublier que la forme cellulaire, par exemple ronde ou fusiforme, peut influencer celle de l'organe. Ce qui implique qu'au-delà de la différenciation en types cellulaires, les mêmes gènes pourraient jouer un rôle dans le contrôle de la forme des organes et de celle des cellules, hypothèse très simple au centre de notre réflexion dans les années 1990.

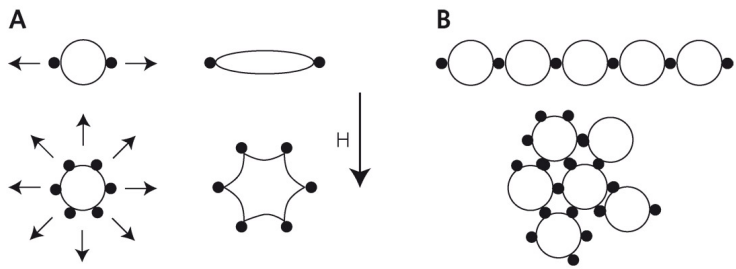


Figure 8. Forme des cellules, forme des organes.

A. Au niveau unicellulaire, une transformation H qui modifie le nombre et la distribution des molécules d'adhésion (c'est un exemple) peut changer la forme de la cellule, de bipolaire elle devient multipolaire.

B. La même transformation peut modifier la forme des organes dans un système pluricellulaire, sans hypothèse sur la nature des cellules, ce qui constitue un des caractères d'une transformation homéotique. Ici l'organe « saucisse » se transforme en organe « boule ». Cela illustre l'idée selon laquelle une transformation homéotique qui modifie la forme des organes peut aussi modifier celle des cellules.

L'hypothèse était effectivement très simple, voire simpliste, mais dans les années 1980 la très grande majorité des recherches en biologie du développement se consacrait soit à la différenciation cellulaire[2], soit à la morphogenèse, sans que le lien entre les deux soit au programme, ou très rarement. L'était encore moins l'élucidation d'un « code des interactions cellulaires » nécessaire à la compréhension du paradoxe jacobien de la construction d'organes différents à partir de populations cellulaires identiques quant aux types cellulaires qui les composent. Ce « vide » s'explique en partie par

le fait que la morphogenèse était plutôt l'affaire des généticiens, si l'on excepte les mécanobiologistes, comme Wilhelm His qui s'intéressait, on s'en souvient, aux forces physiques s'exerçant sur les organes en développement. On identifiait, *via* les mutations, des gènes qui changent la forme des structures, puis on localisait ces gènes sur les chromosomes et on étudiait l'expression de leurs ARN messagers, très rarement de leurs protéines[3]. Mais la façon dont la cellule, lieu d'expression des gènes pourtant, participait à la mise en route de programmes régulant son association avec d'autres cellules dans la production d'une forme, antenne ou patte, pouce ou index, était laissée de côté, dans l'attente – on peut l'imaginer – de l'identification des gènes participant à ces programmes ou, et plus prosaïquement, par manque d'intérêt pour la cuisine cellulaire et moléculaire, noblesse de la génétique oblige. Je ne parle même pas de la physiologie, qui ne faisait pas partie du paysage intellectuel des généticiens du développement et ne s'y est introduite que par le biais des conséquences des mutations dans l'étiologie de certaines pathologies.

Si les homéoprotéines ont bien une fonction dans l'établissement de la forme des cellules, des neurones pour prendre l'exemple de ce type cellulaire, elles l'exercent en partie en se fixant sur des séquences spécifiques de l'ADN, par le biais de leur homéodomaine (figure 5) dont on se souvient qu'il s'agit d'une structure de 60 acides aminés très conservée dans toutes les homéoprotéines. Après fixation, les homéoprotéines régulent l'expression de leurs gènes cibles qui accomplissent le programme morphologique, par exemple – mais c'est juste une illustration à but pédagogique et loin d'être limitatif – à travers la synthèse et l'adressage de molécules d'adhésion (figure 8). Cette vision est très simplificatrice, mais elle rappelle ce qui était imaginé, plus que connu, à la fin des années 1980. De ce raisonnement, il ressort que si on décrochait expérimentalement les homéoprotéines de l'ADN, la cellule pourrait changer de forme, et une façon simple de les décrocher est d'introduire dans la cellule un homéodomaine qui entre en compétition avec les homéoprotéines et les chasse de l'ADN (figure 9A).

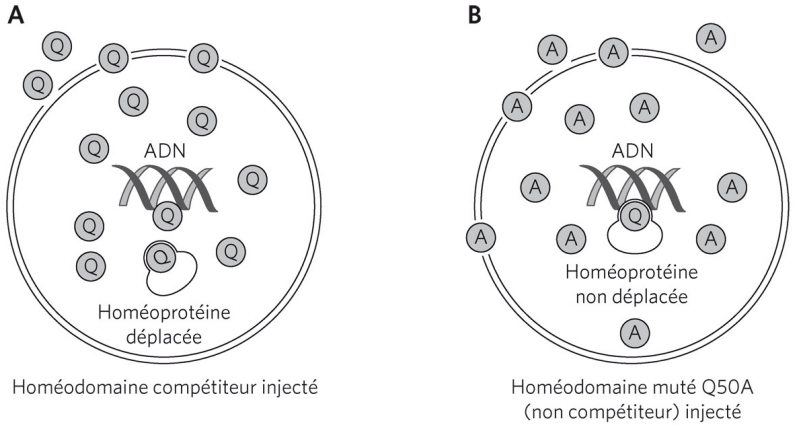


Figure 9. Expérience proposée par Walter Gehring.

A. L'homéodomaine introduit dans les neurones par fragilisation des membranes (voir texte) entre en compétition avec la majorité des homéoprotéines endogènes fixées sur leurs sites spécifiques et modifie la transcription de leurs gènes cibles. Si ces gènes ont une action morphogénétique cellulaire, les neurones doivent changer de forme.
B. La mutation Q50A qui change en alanine la glutamine en position 50 de l'homéodomaine (figure 5) abolit sa capacité de fixation à l'ADN et le déplacement des homéoprotéines endogènes ne se produit pas. Dans ce cas, si l'hypothèse d'une activité morphogénétique cellulaire des homéoprotéines est exacte, les neurones ne doivent pas changer de forme.

C'est ce que nous avons tenté en introduisant dans les neurones l'homéodomaine de la protéine *Antennapedia*, en espérant – sur la base des similitudes de structure entre les homéodomaines[4] – qu'il agirait comme un inhibiteur de la fixation de la plupart des homéoprotéines endogènes et qu'il en résulterait, je le répète, un changement de forme. Évidemment, on ne pouvait pas, une évidence à l'époque[5], imaginer qu'un polypeptide de 60 acides aminés traverse les membranes[6] et nous avons donc fragilisé les neurones puis laissé les membranes se réparer après entrée du polypeptide, une technique brutale alors utilisée, dans d'autres contextes, par plusieurs équipes. Et, effectivement, les neurones ont changé de forme. Mais avant d'en tirer une conclusion, plusieurs contrôles s'imposaient. Le premier d'entre eux, le plus immédiatement facile à réaliser, était de s'assurer que ce n'était pas la fraction de protéine restée à l'extérieur au cours de la rupture des membranes qui agissait, par exemple, en se fixant au substrat de culture et en modifiant l'adhésion des neurones, D'Arcy Thompson était passé par là[7]. La façon directe de le vérifier était de mettre le polypeptide sur les neurones, sans les casser pour le faire

entrer, avec l'espoir de ne pas constater de changement de forme. Or ce n'est pas ce qui s'est produit ; l'effet morphogénétique a persisté, ce qui suggérait un artefact grossier.

Nous aurions dû en rester là ou chercher un moyen plus propre, par exemple utiliser un virus[8], pour infecter les cellules et exprimer le messager encodant l'homéodomaine, mais pour une raison que je ne m'explique pas, avec Alain Joliot, nous avons voulu suivre le sort du polypeptide ajouté au milieu de culture en le marquant avec un composé fluorescent, la fluorescéine. À notre grande surprise, l'homéodomaine ajouté à l'extérieur des cellules s'est retrouvé à l'intérieur et, comme nous pûmes le démontrer peu après, pas dans des vésicules d'endocytose[9], mais dans le cytoplasme et le noyau, du fait de sa capacité à jouer au passe-muraille avec les membranes cellulaires. Ce passage direct d'un peptide hydrophile à travers une membrane hydrophobe était tellement inattendu et hétérodoxe que, dans notre fascination, nous avons « oublié » les autres contrôles nécessaires pour démontrer que l'action morphogénétique passait bien par le mécanisme de la figure 9A. Et c'est sans ces contrôles, qui furent faits plus tard, que nous avons eu l'inconscience de soumettre pour publication, en mai 1990, un article intitulé « Régulation de la morphogenèse neuronale par l'homéodomaine d'*Antennapedia*[10] ». Effet heureux du hasard, on va découvrir pourquoi « heureux », le journal *Development* auquel nous avions soumis notre étude avait à l'époque Walter Gehring lui-même, le pape des homéodomaines, comme rédacteur en chef.

Le manuscrit fut rejeté, avec pour critique majeure, pleinement justifiée, que nous avions oublié le contrôle principal et indispensable pour ce que nous espérions démontrer, et qui consistait à introduire dans l'homéodomaine une ou plusieurs mutations ponctuelles abolissant sa fixation spécifique sur les séquences génomiques reconnues par les homéoprotéines. J'ai alors contacté Walter Gehring en lui demandant conseil et ce grand savant, loin de nous envoyer au diable, nous a invités, Michel Volovitch et moi-même, au Biozentrum de Bâle pour nous expliquer ce que nous devions faire, en particulier introduire une alanine en position 50 de l'homéodomaine, en place de la glutamine (figure 9B). Un homéodomaine ainsi muté ne pouvait déplacer la protéine[11] et ne devait donc pas avoir d'activité, même après internalisation. Ce qui a pu être vérifié, après quoi c'est Walter

Gehring lui-même qui, en 1993 et comme académicien, proposa l'article et l'hypothèse dans le journal de l'Académie des sciences des États-Unis[12]. Entre-temps, nous avions publié en 1991 deux articles dont un dans le même journal, grâce à Pasko Rakic, autre académicien américain, et l'autre dans *The New Biologist*, nouveau journal qui fit rapidement faillite. Ces derniers articles étaient principalement centrés sur l'internalisation de l'homéodomaine mais mentionnaient aussi son activité morphogénétique, avec de nombreuses mises en garde qui ne purent être levées qu'en 1993, grâce aux instructions recueillies auprès de Walter Gehring et suivies à la lettre.

En relisant récemment les courriers échangés avec les éditeurs, je me suis interrogé sur les raisons de notre aveuglement, qui relevait de ma responsabilité en tant que directeur de laboratoire, mais aussi de notre entêtement collectif, tant certaines critiques portant sur le mécanisme morphogénétique étaient justifiées avant l'article de 1993. Avec le recul, je crois percevoir que ce qui nous donnait, à Alain Joliot, Michel Volovitch et moi-même, la force de défendre notre travail, même imparfait, était que notre attention s'était déportée sur l'internalisation, faisant passer l'hypothèse princeps, l'activité morphogénétique cellulaire des homéoprotéines, au second plan. La priorité nouvelle donnée à la capture de l'homéodomaine et à son activité « passe-membrane » était cependant justifiée, il me semble, par plusieurs considérations. D'abord les aspects très étonnants de ce phénomène. La membrane plasmique était alors considérée comme un mur de Berlin, avant sa chute en 1989, et entrer dans une cellule, pour une grosse molécule hydrophile comme une protéine, ne pouvait se faire que par endocytose[13] conduisant à une localisation vésiculaire, ce qui, sur un plan topologique, n'est pas une traversée de la membrane, donc pas vraiment une entrée (figure 10). Or notre polypeptide de 60 acides aminés traversait la membrane, gagnant directement le cytoplasme et le noyau sans passer par la case vésicule d'endocytose.

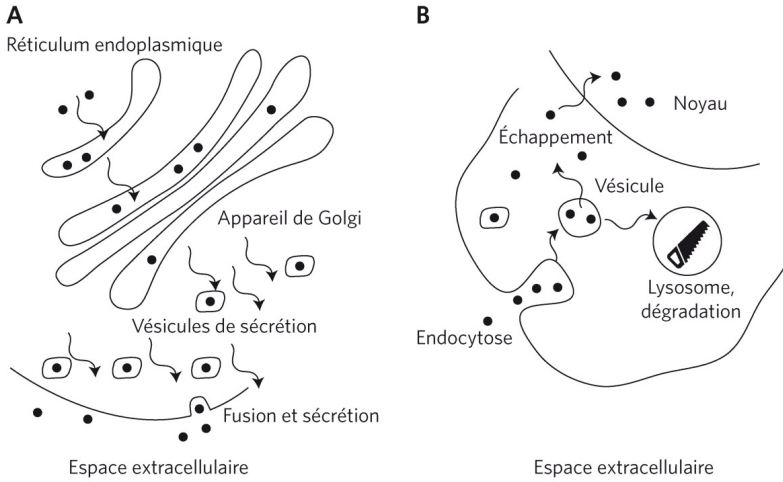


Figure 10. Modalités classiques de sécrétion et internalisation.

A. Les protéines synthétisées au niveau du réticulum endoplasmique y sont transférées, puis passent dans l'appareil de Golgi où elles sont modifiées par l'addition de sucres (glycosylations). Les vésicules de sécrétion produites par l'appareil de Golgi viennent fusionner avec la membrane plasmique et libèrent leur contenu dans l'espace extracellulaire. Ce mécanisme n'est pas utilisé par les homéoprotéines, qui sortent en traversant la membrane ou en association avec des vésicules non post-golgiennes (voir texte).
B. Les protéines, après fixation à un site membranaire, par exemple un récepteur (non figuré ici), sont capturées par endocytose avec formation d'une vésicule d'endocytose (vésicule). Sur un plan topologique, l'intérieur de ces vésicules est toujours extracellulaire et l'accès au cytoplasme puis, dans certains cas, au noyau demande une traversée de la membrane (échappement). Ces vésicules d'endocytose fusionnent avec les lysosomes, sites de dégradation des protéines.

Entre-temps nous avions établi que cette internalisation très atypique était due à une séquence longue de 16 acides aminés, coïncidant avec l'hélice 3 des homéodomaines (figure 5). Cette séquence, parce qu'elle traverse les membranes plasmiques, fut plus tard baptisée *Penetratin* et utilisée comme vecteur peptidique pour l'adressage intracellulaire de substances hydrophiles biologiquement actives, avec les utilisations pharmacologiques potentielles qu'on imagine aisément[14]. L'identification de sa structure et des acides aminés essentiels à son activité de traversée de la membrane a été menée en collaboration avec des collègues chimistes, en l'occurrence Gérard Chassaing et son groupe. Ces expériences ont ultérieurement permis à plusieurs équipes de physico-chimistes d'étudier le mécanisme atypique d'internalisation, point intéressant mais sur

lequel je n'ai pas l'intention de m'attarder ici. De toute façon, la question n'est pas close, même si elle a avancé considérablement ces derniers temps[15], et le débat se poursuit. Il me faut simplement ajouter que, comme la séquence d'entrée, une séquence qui permet de sortir, *via* un mode lui aussi atypique de sécrétion, est elle-même localisée dans l'homéodomaine et, de ce fait, très conservée parmi toutes les homéoprotéines[16].

Ces deux séquences de sécrétion et d'internalisation atypiques sont donc présentes dans l'homéodomaine des quelque 300 facteurs de transcription de la famille des homéoprotéines et nous avons vite envisagé, sur la base du transfert de cet homéodomaine, que les homéoprotéines entières pourraient avoir une fonction de signalisation directe entre cellules, ce qui veut dire être sécrétées par les unes et capturées par les autres. C'était une proposition forte mais, dans la mesure où ces facteurs de transcription sont des marqueurs de position de la cellule dans l'espace corporel, une telle signalisation aurait pu constituer les bases d'un échange direct d'information positionnelle entre cellules[17], ce qui rendait l'hypothèse très excitante. Au niveau cellulaire un tel échange entre un neurone et un astrocyte[18], pour revenir à notre expérience initiale (figure 3), pouvait donc, en théorie et sous réserve de vérification de l'hypothèse, décider de la structure simple ou complexe de l'arborisation du neurone. Au niveau organique, il pouvait participer à la construction d'organes différents à partir de cellules identiques, ici une antenne et là une patte[19]. Un avantage de l'hypothèse était son côté parcimonieux[20] puisque ce code des interactions peut aussi s'exercer de façon classique et indirecte impliquant beaucoup plus d'étapes, donc moins parcimonieuse, à travers la régulation par les homéoprotéines de la synthèse de morphogènes et de leurs récepteurs (figure 6). Pour faire un bond en avant de quelque trente années, en 2019 une équipe coréenne a vérifié cette propriété de passage entre cellules pour 150 homéoprotéines sur 160 testées[21], et des propriétés physiologiques de ce mode de signalisation ont été découvertes pour une petite dizaine d'entre elles[22]. L'hypothèse selon laquelle il s'agit d'un mode important de communication cellulaire semble donc aujourd'hui raisonnable.

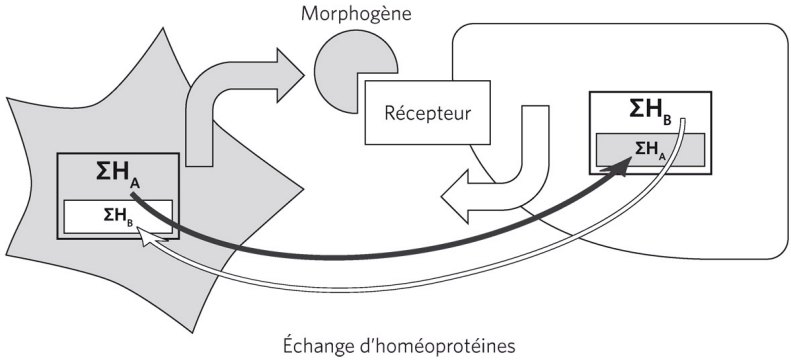


Figure 11. Échange d'information de position.

Les cellules des deux positions A et B échangent, *via* la sécrétion et l'internalisation d'homéoprotéines ΣHA et ΣHB, leurs informations positionnelles respectives. Après transfert, les nouvelles combinatoires (ΣHA/ΣHB et ΣHB/ΣHA) d'homéoprotéines induisent la synthèse des morphogènes, récepteurs ou autres molécules d'interaction cellulaire. Il est fondamental de comprendre que, dans ce schéma, la réponse, par exemple la mise en route d'un programme morphogénétique, est déterminée par l'échange préalable de molécules porteuses d'information de position.

Le mode de signalisation par transfert d'homéoprotéines de la figure 11 peut être comparé au schéma classique présenté dans la figure 6. Dans ce cas précis qui concerne une reconnaissance de position entre deux types cellulaires, on doit noter que le transfert, donc la comparaison des positions respectives des deux « interlocuteurs », précède la synthèse des morphogènes ou de leurs récepteurs. À vrai dire, les deux modes de signalisation ne sont pas exclusifs puisque le transfert des homéoprotéines peut moduler une signalisation classique, comme cela fut démontré dans plusieurs dispositifs expérimentaux, impliquant mouche, poulet ou souris.

Je reviendrai sur cette diversité des espèces qui utilisent ce mécanisme de signalisation, végétaux compris, non sans m'être auparavant attardé sur ce que je perçois des raisons de l'inquiétude initiale soulevée par l'hypothèse. Ces inquiétudes ont, bien entendu, fini par disparaître du fait de la publication entre 2005 et aujourd'hui de données démontrant la véracité de ce mécanisme de signalisation, très souvent dans d'excellentes revues, voire dans des revues parmi les plus prestigieuses comme *Nature* ou *Cell*[23]. On notera cependant qu'il aura fallu attendre quinze années, au moins, pour sortir des controverses et rejoindre des eaux plus calmes, une durée alors

accordée aux chercheurs de ma génération, mais dont on peut douter qu'elle le serait pour des collègues plus jeunes, aujourd'hui au pic de leur activité professionnelle.

Pour expliquer cette résistance, je répugne à invoquer des causes psychologiques, comme le conservatisme de notre communauté, et pense qu'il faut distinguer les chercheurs des éditeurs de revues, qui ne sont pas des scientifiques ou ne le sont plus[24]. Il y a deux raisons pour cela. La première est que les causes psychologiques sont de faible intérêt en comparaison de celles qui relèvent du corpus théorique de la discipline. La seconde est que le conservatisme, s'il est intelligent et fondé sur un doute rationnel et non sur le trop fréquent « je n'y crois pas », comme si la croyance avait son mot à dire en science, constitue un ingrédient indispensable de l'activité scientifique. Il est plus utile de recevoir des critiques justifiées, l'exemple en a été donné plus haut avec les réactions de Walter Gehring, que des adhésions naïves pas toujours dictées par une connaissance du sujet, voire exprimées dans l'aveuglement de l'amitié ou par calcul courtisan. De vraies critiques, parfois difficiles à entendre, forcent à porter plus haut l'exigence des preuves, quand ce n'est pas à remettre en cause des aspects importants de l'hypothèse examinée. Il faut donc y prêter une attention extrême.

Surtout, je refuse absolument de mettre l'accent sur la question de la communication scientifique, cette antienne pathétique « du savoir-faire et du faire-savoir » avec l'éternel sous-entendu du « tu n'as pas assez communiqué ». Oui, c'est un fait déjà souligné, la communication, au sens publicitaire du terme, et la construction d'un « *social network* » de plus en plus envahissant[25] ont pris une importance excessive dans nos milieux, certains directeurs passant plus de temps dans les congrès ou sur la « Toile » que dans leur laboratoire à travailler avec leurs collègues. Leur fonction semble parfois se résumer à rencontrer des éditeurs, délivrer des messages et collecter de l'information. Entre deux voyages, le patron-communicant parle avec les membres de son équipe et leur dit ce qu'il faut faire au plus vite pour coiffer un collègue sur le poteau, satisfaire les questions d'un éditeur croisé dans un couloir de congrès, ou se positionner dans le sens du vent. Ce qui ne favorise pas l'originalité et l'indépendance de pensée et ne donne pas une grande importance à la réflexion personnelle des étudiants et postdoctorants qui, pendant que « papa » ou « maman » voyagent (tant pis pour le bilan carbone), restent à la

maison pour faire les « manips ». Ces pratiques induisent aussi un délaissement de la lecture des articles comme source importante d'information et incitation à la réflexion[26]. Les publications ne sont plus alors que des signes de reconnaissance, des marqueurs de « qualité » qui servent les carrières, cessant d'être le lieu où une pensée s'échange. Les lit-on seulement ? Oui peut-être, ou parfois, dans son propre domaine très spécialisé, mais très rarement dans un domaine connexe, ou alors en se limitant aux mots clefs et aux résumés[27]. Mais, même si on a pu me reprocher de n'avoir pas assez joué, un peu par snobisme (comme on refuse une décoration), le jeu de la communication, seuls ceux qui le voulaient bien pouvaient ignorer les données démontrant la signalisation par transfert d'homéoprotéines.

Alors, puisqu'il faut bien une explication, je considère que l'« obstacle épistémologique[28] » à l'acceptation du concept se situe ailleurs et qu'il n'est ni d'ordre psychologique, ni d'ordre « communicationnel », mais d'ordre tout simplement scientifique. Le principal élément de cet « obstacle » est, selon moi, la conception que nous avions de la cellule comme ensemble fermé protégé par une membrane et dont les échanges avec le monde extérieur étaient soumis à un contrôle d'une extrême vigilance, peu compatible avec notre proposition d'une déstabilisation locale de la membrane permettant l'entrée de protéines de haut poids moléculaire. C'est ce sur quoi je vais maintenant insister.

1. Au-delà des grands anciens, on peut aussi être influencé par des figures contemporaines, j'en ai déjà nommé certaines. Pour les jeunes biologistes moléculaires, surtout français, qui ont commencé la recherche entre les années 1960 et 1970, François Jacob et Jacques Monod ont pu jouer un rôle tutélaire. J'ai eu la chance de croiser François Jacob à plusieurs reprises. J'avais évidemment lu ses travaux sur les ARN messagers bactériens et suivais assidûment ses cours sur le développement embryonnaire précoce, nouveau domaine d'étude de son laboratoire. Pour être totalement honnête, mon admiration pour ce savant ne venait pas seulement de ses contributions scientifiques, mais aussi (surtout ?) de la lecture de *La Logique du vivant* (Gallimard, 1970), une archéologie du savoir biologique aux accents foucaldiens. Sans même parler de la beauté du style, la richesse de la réflexion qui y est conduite et l'étendue des sources bibliographiques qu'on y trouve sont restées pour moi la démonstration de l'importance considérable que revêt, pour un chercheur en activité, une connaissance approfondie de l'histoire des sciences.

2. Toutes les cellules différenciées ont le même génome, celui de l'œuf fécondé, mais expriment des gènes différents. Les études de différenciation cellulaire ont pour but d'étudier comment ces algorithmes génétiques, distincts selon le type cellulaire, se mettent en place.

3. Les mutations affectaient le plus souvent des gènes encodant des facteurs de transcription, dont des homéogènes. Il était donc courant, *via* l'expression des ARN messagers, de localiser les cellules et les régions qui expriment ces gènes. Mais les éléments actifs ne sont pas les messagers, ce sont les protéines traduites à partir de ces messagers. Les identifier demandait la production d'anticorps et c'était parfois difficile, à l'époque, d'en avoir à sa disposition et de suffisamment bonne qualité. Ces facteurs de transcription, comme toutes les protéines, sont fabriqués dans le cytoplasme avant de rejoindre le noyau où ils régulent l'expression de gènes cibles encodant les protéines directement impliquées dans la réalisation des programmes morphogénétiques.

4. Je rappelle qu'on doit cette découverte à l'équipe de Walter Gehring.

5. Comme on va le constater, il convient de se méfier des évidences.

6. Les membranes sont hydrophobes et une protéine hydrophile ne peut pas les traverser directement, c'est en tout cas ce qu'on pensait à l'époque. Nos travaux ont contribué à démontrer que cette traversée est possible pour certaines protéines.

7. D'Arcy Thompson, en bon mécanobiologiste, expliquait la morphogenèse cellulaire par le jeu combiné de forces physiques, dont les forces d'adhésion au substrat.

8. Utiliser un virus comme « cheval de Troie » est la façon la plus efficace d'introduire un gène étranger, donc d'exprimer la protéine qu'il encode, dans une cellule.

9. Comme cela est décrit dans la figure 10, l'endocytose est un mécanisme d'internalisation qui ne permet pas un accès direct au cytoplasme puisque l'élément internalisé est à l'intérieur d'une vésicule et séparé du cytoplasme par la membrane de cette vésicule.

10. Titre original : « Regulation of neural morphogenesis by the *Antennapedia* homeobox peptide ».

11. Une telle mutation empêche la reconnaissance des séquences génomiques cibles des homéoprotéines.

12. Joliot A., Pernelle C., Deagostini-Bazin H., Prochiantz A., « *Antennapedia* homeobox peptide regulates neuronal morphogenesis », *PNAS USA*, 1991, 88, p. 1864-1868.

13. Ou alors un canal, mais la taille de l'homéodomaine rendait improbable cette

possibilité, pour ne rien dire de celle des homéoprotéines entières.

14. Les substances attachées à la *Penetratin* gagnent directement le cytoplasme ou le noyau et ont ainsi accès à un nombre quasiment infini de cibles pharmacologiques nouvelles.

15. Amblard I., Dupont E., Alkves I., Miralvès J., Queguiner I., Joliot A., « Bidirectional transfer of homeoprotein EN2 across plasma membrane requires PIP2 », *J. Cell Sci.*, 2020, 133, jcs244327 ; Trofimenko E., Grasso G., Heulot M., Chevalier N., Deriu M. A., Dubuis G., Arribat Y., Serulla M., Michel S., Vantomme G., Ory F., Dam L. C., Puyal J., Amati F., Lüthi A., Danani A., Widmann C., « Genetic, cellular, and structural characterization of the membrane potential-dependent cell-penetrating peptide translocation pore », *eLife,* 10, e69832*,* 2021 ; Park J. W., Lee E. J., Moon E., Kim H.-L., Kim I.-B., Hodzic D., Kim N., Kweon H.-S., Kim J. W., « Orthodentical homeobox 2 is transported to lysosomes by nuclear budding vesicles », *Nat. Com.*, 2022, 14 (1).

16. Je fais ici un saut chronologique puisque nous avons pu démontrer par la suite que les homéoprotéines entières entrent et sortent des cellules par des mécanismes non conventionnels d'internalisation et de sécrétion. Longue bataille en perspective.

17. Depuis, on a découvert bien d'autres fonctions à ces facteurs, y compris chez l'adulte.

18. Pour reprendre l'expérience à l'origine de cette saga.

19. Pour en rester à la mouche, mais le concept s'applique aussi aux autres organismes pluricellulaires.

20. La parcimonie est élégante et recherchée en mathématique ou en physique, pas du tout en biologie.

21. Lee E. U., Kim N., Park J. W., Kang K.-H., Kim W. I., Sim N. S., Jeong C.-S., Blackshaw S., Vidal M., Huh S.-O., Kim D., Lee J. H., Kim J. W., « Global analysis of intercellular homeodomain protein transfer », *Cell Reports,* 28, 2019, p. 712-722.

22. Je ne mets pas les références des nombreux articles impliqués. Le lecteur intéressé les trouvera.

23. Brunet I., Weinl C., Piper M., Trembleau A., Volovitch M., Harris W., Prochiantz A., Holt C., « The transcription factor Engrailed-2 guides retinal axons », *Nature,* 2005, 438, p. 94-98 ; Sugiyama S., Di Nardo A., Aizawa S., Matsuo I., Volovitch M., Prochiantz A., Hensch T. K., « Experience-dependent transfer of Otx2 homeoprotein into the visual cortex activates postnatal plasticity », *Cell,* 2008, 134, p. 508-520.

24. Beaucoup d'entre eux ont été recrutés après une période postdoctorale et ont renoncé à une véritable carrière scientifique. Ce qui souvent ne les retient pas pour proférer des jugements brutaux sur les travaux de ceux qui, eux, n'ont pas abandonné.

25. Allusion au nombre croissant de messages sur Twitter (aujourd'hui X) ou autres réseaux où sont recommandés les articles de collègues, non sans arrière-pensée courtisane. Qui sait ? une flatterie arrivée à bon port peut faciliter les évaluations positives d'articles et l'attribution de contrats ou de prix.

26. Le rythme de la lecture avec ses possibilités de retour en arrière est favorable à une véritable réflexion. Un article bien lu, ce n'est pas seulement de l'information mais aussi une discussion entre auteur et lecteur, voire entre soi et soi.

27. Il faut dire que le nombre des publications a explosé, ce qui oblige à sélectionner celles qu'on lira.

28. Le concept d'obstacle épistémologique a été proposé par Gaston Bachelard dans *La Formation de l'esprit scientifique* (*op. cit.*), il désigne l'ensemble des éléments qui empêchent l'accès à une connaissance.

Chapitre 6

Une affaire de membrane dans la théorie cellulaire

L'hypothèse de signalisation par passage intercellulaire d'homéoprotéines pouvait légitimement choquer par plusieurs aspects et, dans les conférences auxquelles j'étais invité – je n'ai jamais cessé de l'être –, l'introduction par la partie invitante soulignait presque systématiquement le côté provocateur de ce qui allait être exposé. Ce qui, sous des formes courtoises, était une façon de mettre les auditeurs en garde, surtout les jeunes chercheurs, un équivalent du carré blanc de la télévision de mon enfance accompagnant les films ou émissions à caractère vaguement érotique. C'est que l'hypothèse, même fondée sur des expériences solides publiées dans des journaux scientifiques de bon niveau, interrogeait de façon critique plusieurs dogmes solidement établis en biologie cellulaire et biologie du développement. Seuls ces deux domaines étaient concernés à l'époque, notre équipe ne s'étant pas encore pleinement orientée vers des études relevant de la physiologie, ou des pathologies du système nerveux vues à travers le prisme de ce nouveau mode de signalisation[1]. Par ailleurs, ces modèles « disruptifs » ne concernaient qu'une petite partie de l'équipe puisque, jusqu'à mon élection au Collège de France, nous avons continué de travailler majoritairement sur des projets beaucoup plus classiques. Nicole Le Douarin pouvait être tranquille, « on ne faisait pas que ça dans mon laboratoire ».

Je le répète, ce qui me semble avoir constitué l'obstacle le plus

important se trouve dans la conception classique que nous avions, collectivement, de la cellule. Pour beaucoup, elle était un espace clos. Certes, on ne pouvait ignorer qu'elle échangeait matière et énergie avec son environnement, mais ces échanges étaient très contrôlés, la membrane plasmique jouant un rôle de muraille entre le dehors et le dedans. Comme cela est rappelé plus haut, pour signaliser, une protéine doit se fixer à un récepteur ancré dans la membrane et induire une chaîne d'événements intracellulaires, pouvant aboutir à des modulations de l'expression génétique. C'est en tout cas le schéma classique. Alors, proposer que des protéines, de taille importante, jusqu'à plusieurs centaines d'acides aminés, venant du noyau d'une cellule donneuse puissent être sécrétées, traverser directement la membrane d'une cellule receveuse[2] et gagner son noyau pour y réguler la transcription était, pour beaucoup, raconter une histoire de « passe-muraille », un truc à dormir debout[3]. Compte non tenu du fait qu'en chemin ces protéines avaient aussi des activités cytoplasmiques, comme réguler la traduction d'ARN messagers en protéines, mais c'est une autre histoire.

La vision d'une « cellule forteresse » protégée par le rempart de sa membrane plasmique nous renvoie à la théorie de l'information, elle-même dérivée du deuxième principe de la thermodynamique. Une cellule, dans cette conception, doit maintenir l'ordre en son sein, à travers une lutte menée contre l'entropie croissante qui, inéluctablement, conduit au vieillissement et à la mort, quand le désordre moléculaire l'emporte sur l'ordre du vivant. Cette « théorie » physicaliste du vivant, d'une véritable valeur heuristique comme on le verra, est à l'origine de notre conception d'une fonction « maintien de l'ordre » assurée par un génome porteur de l'information qui, lui-même, doit être protégé du désordre, transposition au niveau génétique de l'activité du démon de Maxwell de la thermodynamique[4]. Je ne reviens pas sur ce point excellemment analysé par Michel Serres dans *La Traduction*[5] et sur lequel je me suis déjà exprimé dans des textes antérieurs. Si j'ai tenu à rappeler la valeur heuristique de cette conception, c'est parce qu'elle est en rapport direct avec les avancées de la génétique moléculaire qui ont marqué toute la période des années de l'après-guerre, non sans lien avec les réflexions de Schrödinger exposées dans *Qu'est-ce que la vie ?*[6]. Mais, il faut s'en souvenir, le deuxième principe de la thermodynamique, dont dérive la

théorie de l'information, suppose un ensemble clos, ici la cellule, n'échangeant ni matière ni information avec l'extérieur. Ce qui est évidemment impossible et oblige, si on veut aller plus loin, à penser les limites de cette analogie.

Pour continuer sur ce thème, cette même idéologie de l'ordre du vivant est une des causes, peut-être la cause principale, de notre réticence collective à admettre que l'ADN, support de l'information et gardien de l'ordre du vivant, soit lui-même une structure instable, sujette à des cassures, des lésions toujours plus ou moins bien réparées et soumise à l'action déstabilisante des gènes sauteurs, ou transposons, découverts par Barbara McClintock, prix Nobel 1983 de physiologie ou médecine, après une longue phase d'incompréhension de ses travaux[7]. Plus généralement, cette conception physicaliste du vivant touche les organismes eux-mêmes, dont la perfection serait atteinte à la fin de leur croissance puis, conséquence de l'augmentation de l'entropie, subiraient un affaiblissement progressif de leurs facultés physiques et intellectuelles, la mort survenant quand le désordre aura pris le dessus, que le démon de Maxwell aura irréversiblement perdu la partie. On retrouve là, bien évidemment, la thèse du grand biologiste Xavier Bichat (1771-1802) et son aphorisme « la vie est l'ensemble des fonctions qui résistent à la mort », anticipation biologique d'une thermodynamique du vivant. Adhérer aujourd'hui, sans plus de réflexion, à cette vision, c'est oublier Claude Bernard et son double aphorisme : « La vie c'est la mort, la vie c'est la création ». Une définition de la vie comme destruction permanente compensée, plus ou moins bien, par une création continue, cette « embryogenèse silencieuse[8] » qui travaille tous les organismes. De fait, nos conceptions contemporaines sont plutôt bernardiennes tant l'accent est mis aujourd'hui sur la réparation continue et sur un remplacement des cellules (chaque année, nous remplaçons en cellules l'équivalent de notre poids corporel) dans le respect du plan de l'organisme. La médecine régénérative fondée sur l'utilisation des cellules souches relève d'une approche bernardienne du vivant. Mais une idéologie[9] peut survivre longtemps après que ses bases auront été réfutées, nous en faisons l'expérience quotidienne, pas seulement dans les sciences du vivant[10].

Ces rappels historiques sur l'importance, et les limites, de la thermodynamique du vivant renvoient aux réflexions initiées plus

haut à propos de la mécanobiologie sur les rapports entre disciplines et au rôle joué par la physique en biologie. La physique fut la première discipline à accéder, il y a plus de quatre cents ans, à un véritable statut scientifique, relisons Auguste Comte, en partie du fait de sa relation privilégiée avec les mathématiques. Rappelons-nous Galilée et le grand livre de la nature écrit en langage mathématique, sans oublier Kepler, Newton et cette grande compagnie de savants qui, jusqu'à aujourd'hui, ont contribué à forger notre esprit scientifique. Science idéale et idéal des sciences, la physique sert de modèle, voire d'horizon, à toutes les autres branches du savoir scientifique (à l'exception des mathématiques), au premier rang desquelles la biologie. Cette façon de voir est évidemment renforcée par un matérialisme conséquent puisque nous savons bien que le vivant est composé d'atomes, ce qui amène nombre d'entre nous, dans la lignée de D'Arcy Thompson, à être convaincus que la compréhension du vivant ne peut être complète dans l'ignorance de sa réalité physico-chimique. Mais réduire la biologie à une physique du vivant, c'est renoncer à comprendre la spécificité de celui-ci et passer aux oubliettes de l'histoire les travaux des biologistes des trois siècles qui ont précédé le nôtre. J'ai parlé de Claude Bernard, mais j'aurais pu en citer de nombreux autres, de Lazzaro Spallanzani (1729-1799) aux grands embryologistes expérimentaux du XIXe siècle et du début du XXe dont les travaux réinvestis par la génétique ont ouvert la voie à notre compréhension de la reproduction, du développement et de l'évolution, trois propriétés caractérisant les êtres vivants et qui en fournissent une définition scientifique – désolé pour la répétition mais le point est d'importance.

Compte non tenu du fait que c'est oublier les chimistes si nécessaires aux progrès dans les sciences du vivant. Dans une classe de master, on comptera sur les doigts d'une seule main, et encore, les étudiants qui savent ce que la connaissance de l'ADN doit à Friedrich Miescher[11]. Pour mieux apprécier l'apport des chimistes, mais aussi de grands biologistes depuis la moitié du XIXe siècle, à la découverte de la « substance génétique et de ses fonctions », on pourra lire l'ouvrage de Franklin Portugal et Jack Cohen paru en 1978[12]. Dans cet oubli presque général de nos prédécesseurs, Darwin fait évidemment exception, probablement parce qu'il est le père de la seule théorie générale aujourd'hui reconnue en biologie. Ce qui, une fois encore,

pose en creux la question de la construction d'une théorie du vivant qui prenne en compte tous les aspects de la reproduction, du développement et de l'évolution, incluant la physiologie bien entendu, même si le vivant est, cela va de soi, constitué d'atomes. Comme énoncé plus haut, un objet scientifique n'est pas seulement l'objet en soi, mais cet objet et la théorie qui l'accompagne, théorie en évolution permanente, faute de quoi tout biologiste matérialiste serait forcément un physicien qui s'ignore. Certains, il est vrai, le « pensent ».

Pour revenir à la cellule forteresse, il fallait comprendre comment l'homéodomaine et, plus tard, les homéoprotéines entières traversent les membranes plasmiques. Grâce aux études de mutagenèse, suggérées par Walter Gehring, et à une collaboration avec Gérard Chassaing et son équipe de chimistes, nous avions établi que la troisième hélice de l'homéodomaine jouait un rôle important, et démontré que le peptide de 16 acides aminés qui la constitue (la *Penetratin* on s'en souvient) peut traverser la membrane et entraîner avec lui un homéodomaine, et même une homéoprotéine complète. La conservation déjà soulignée de cette troisième hélice, comme celle de l'homéodomaine, nous ayant incité à spéculer que tous les homéodomaines pouvaient le faire. Plus tard, avec Alain Joliot, nous avons démontré, répétition encore, que la séquence de sécrétion, évidemment non conventionnelle[13], était aussi dans l'homéodomaine et très conservée, ce qui a augmenté le niveau de spéculation puisque nous avons alors proposé que toutes les homéoprotéines, ou presque, pourraient passer d'une cellule à l'autre. Je l'ai déjà indiqué, cela n'a pas été vérifié pour les trois cents membres de la famille, mais – à ce jour – « seulement » pour cent cinquante[14]. Même si des fonctions physiologiques associées à ce transport n'ont pu être étudiées que sur une dizaine de protéines, on peut imaginer que cette petite cohorte constitue la partie émergée de l'iceberg et qu'on trouverait, dans la partie immergée, un réservoir important et inexploré pour mieux comprendre certains mécanismes développementaux et physiologiques. Sans oublier que découvrir une nouvelle voie physiologique peut ouvrir sur une meilleure compréhension de pathologies à l'étiologie encore obscure. Les connaissances nouvelles constituent, même si la route peut s'avérer longue, un premier pas vers le développement de stratégies thérapeutiques pour des maladies qui en manquent, parfois cruellement.

La *Penetratin* est rapidement devenue la proie des chimistes intéressés par les interactions entre protéines et lipides, en particulier Gérard Chassaing et ses collègues, avec qui, ayant identifié les acides aminés essentiels à l'activité de translocation, nous avons proposé que l'internalisation corresponde à une traversée de la membrane, *via* une perturbation locale de la bicouche lipidique et la formation de micelles inverses (figure 12). La question n'est pas entièrement close, et d'autres hypothèses ont pu être proposées, mais si on a gardé en mémoire la représentation de la cellule comme forteresse, on conçoit aisément la résistance à notre hypothèse d'une internalisation par perturbation de la membrane cellulaire avec accès direct au cytoplasme et au noyau cellulaire. Iconoclaste dans ce contexte « maintien de l'ordre », cet accès direct était décisif parce que les homéoprotéines ont une action cytoplasmique et nucléaire et qu'il n'était pas compatible avec nos observations qu'elles restent coincées dans une vésicule d'endocytose puis soient envoyées aux lysosomes pour dégradation (figure 10). Un tel destin tragique eût été de surcroît incompatible avec l'utilisation de la *Penetratin* comme peptide vecteur pour envoyer dans la cellule des substances hydrophiles à activité pharmacologique, ce qui excitait grandement notre communauté, bien plus que la possible découverte d'une nouvelle voie de signalisation[15]. Des équipes ont longtemps persisté à soutenir que, comme d'autres peptides vecteurs[16], la *Penetratin* était capturée par endocytose avant de rejoindre le cytoplasme. Pourquoi pas, d'ailleurs ? Rien de choquant à cela, mais l'intérieur d'une vésicule d'endocytose, sa lumière, reste extracellulaire sur un plan topologique (figure 10) et il fallait bien de toute façon passer de l'autre côté de la membrane pour se retrouver dans le cytoplasme. Ce qui est vrai pour tous les peptides vecteurs et déplace, sans la résoudre, la question essentielle du mécanisme permettant à une substance hydrophile de traverser une bicouche lipidique hydrophobe. Mais qu'importait pour beaucoup la question de fond, passer par la vésicule laissait la membrane cytoplasmique intacte. La cellule restait vierge. L'honneur était sauf.

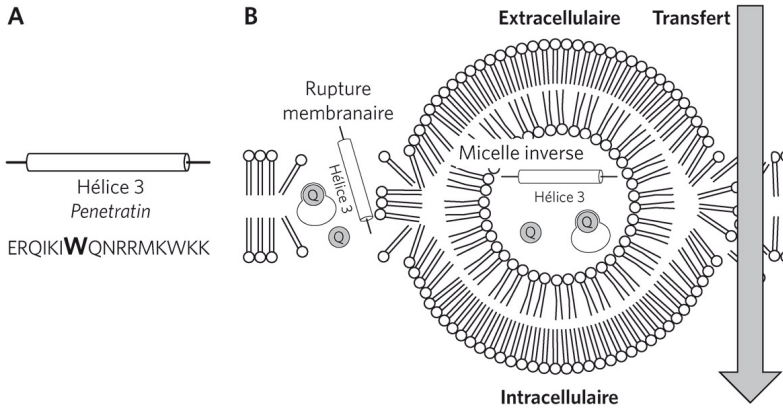


Figure 12. Modèle proposé pour l'Internalisation par traversée de la membrane.

A. L'hélice 3 des homéodomaines (*Penetratin*) s'attache aux charges négatives des lipides ou des sucres exposés à la face externe de la membrane plasmique et le tryptophane (W) en position 48 de l'homéodomaine, présent dans toutes les homéoprotéines, s'insère dans la bicouche lipidique et la déstabilise.

B. La déstabilisation de la bicouche lipidique induit la formation de micelles inverses dont la cavité hydrophile capte les peptides et les transporte à travers la membrane. Ce modèle d'internalisation par micelle inverse a été modélisé avec des physico-chimistes sur la base d'expériences menées avec l'hélice 3 de l'homéodomaine d'*Antennapedia*. Il n'est pas certain qu'il s'applique à l'identique pour les homéodomaines et les homéoprotéines. Mais des similitudes fortes doivent exister puisque le remplacement par une phénylalanine du tryptophane en position 48 bloque l'entrée de la *Penetratin* et des homéodomaines ou homéoprotéines testés. Pour tenir compte du fait que la taille des micelles inverses n'est peut-être pas suffisante pour accueillir une homéoprotéine entière, nous avons ajouté l'hypothèse d'une rupture de la membrane plasmique suivie de sa réparation (voir texte). Rupture ou micelle inverse, voire autre mécanisme, le point important est que les peptides et protéines se retrouvent dans le cytoplasme cellulaire.

Le doute qui a longtemps plané sur la validité de nos hypothèses était certes perturbant[17] mais avait le mérite de poser des questions auxquelles il a été possible de répondre scientifiquement. Et, même si les premiers résultats obtenus en 1994 sur la capture de la *Penetratin* n'ont pas été publiés par les grandes revues de nos disciplines, elles l'ont été par un journal sérieux mais d'envergure moyenne, mesurable par un facteur d'impact de l'ordre de 5[18]. L'article a été cité plus de 1 700 fois et le nombre des citations annuelles se maintient, près de trente ans plus tard, de façon stable, au rythme d'une cinquantaine par an, non sans rapport avec l'utilisation des peptides vecteurs en pharmacologie. En comparaison, le souvenir de nombre de

publications fulgurantes dans des revues prestigieuses peut s'estomper rapidement, j'en ai fait moi-même l'ironique expérience. Cela n'aurait aucune espèce d'importance si les évaluations, il en a été question plus haut, ne faisaient pas un usage immodéré de ces facteurs d'impact calculés seulement sur deux ans, non sans biais aux conséquences parfois dramatiques pour les chercheurs et les équipes[19].

D'autres formes de déni, irrecevables pour le coup, ne reposaient sur rien d'autre que l'intime conviction que ce que nous proposions était impossible, et il y aurait eu de quoi se décourager. Après tout, pourquoi se battre contre des moulins à vent ? Mais, avec Michel Volovitch et Alain Joliot, d'autres aussi qui ont peu à peu renforcé notre groupe initial, tout particulièrement Ariel Di Nardo avec qui je travaille encore[20], nous avions une conception classique de la recherche scientifique, respectueuse des faits expérimentaux empiriques, et nous bénéficiions à l'époque d'un système d'organisation de la recherche qui, en France, était très protecteur. Nous n'avons donc cédé sur rien de décisif, tout en assurant notre survie par la poursuite de lignes parallèles de recherche et en occupant des positions de pouvoir institutionnel qui se justifiaient par nos travaux d'avant l'« accident », lesquels m'avaient conféré une aura raisonnable et persistante, malgré cette lubie que certains espéraient passagère[21]. Et puis je suis un teigneux, et l'hostilité rencontrée ne pouvait que renforcer ma détermination[22]. Mais ce qui a été fondamental dans notre refus de lâcher, dans notre conviction qu'à défaut d'avoir totalement raison nous étions « dans le vrai » d'un point de vue évolutif, était l'existence de travaux qui avaient précédé les nôtres et concernaient les plantes et les arthropodes. On va le voir, il s'agit là encore d'une affaire de membranes.

1. Toute pathologie étant une physiologie qui déraille, découvrir une nouvelle voie physiologique ouvre des perspectives dans le champ des pathologies, voire dans la mise au point de traitements originaux qui peuvent changer le destin des patients. Au-delà de la physiopathologie, il faut comprendre que les découvertes disruptives, toutes disciplines confondues, ouvrent des voies inattendues dans le domaine des applications, avec des effets sociétaux parfois majeurs.

2. Après l'avoir transitoirement déstabilisée, on le verra plus loin.

3. Autant parler de « jument verte », double hommage à Marcel Aymé, bien entendu.

4. Le démon de Maxwell est une expérience de pensée proposée par James Maxwell en 1867. Elle consiste à s'opposer au désordre entropique par le tri des molécules de gaz par ce « démon ».

5. Serres M., *La Traduction*, Minuit, 1974.

6. Erwin Schrödinger (1887-1961) est un physicien spécialiste de la mécanique ondulatoire. C'est en 1944 qu'il engage une discussion sur le rapport entre néguentropie (lutte contre l'entropie) et ordre du vivant. James Watson, un des codécouvreurs de la structure en double hélice de l'ADN, dira avoir été inspiré par les thèses de Schrödinger. Voir Schrödinger E., *What Is Life ?*, Cambridge University Press, 1944.

7. Les transposons sont des fragments de génome qui, soit directement, soit en passant par une étape ARN, sautent d'une région du génome à une autre et y introduisent des changements de structure. Ils sont à la base d'instabilités qui peuvent fournir des nouveautés évolutives mais aussi être la cause de pathologies.

8. On doit cette locution poétique à Claude Bernard.

9. Les conceptions qui opposent l'ordre au désordre et donnent à la thermodynamique, *via* la théorie de l'information, un statut de théorie du vivant sont, je l'affirme, de nature idéologique.

10. Même si c'est hors sujet, je pense ici aux délires sur l'immigration et le « grand remplacement » quand on sait, chiffres à l'appui, qu'elle reste très limitée et qu'on connaît le rôle positif qu'elle a joué, joue et continuera de jouer dans le développement économique et l'histoire intellectuelle des nations.

11. Johann Friedrich Miescher (1844-1895), neveu de Wilhem His déjà évoqué, est un médecin physiologiste suisse qui, en collaboration avec Felix Hope-Seyler, a découvert la nucléine et en a fait l'analyse chimique.

12. Portugal F. H., Cohen J. S., *A Century of DNA. A History of the Structure and Function of the Genetic Substance*, MIT Press, 1978.

13. Sans passage par le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi.

14. Lee et coll., « Global analysis of intercellular homeodomain protein transfer », art. cit.

15. Les cibles pharmacologiques intracellulaires ou intranucléaires ne sont accessibles qu'à des drogues qui traversent les membranes, le plus souvent des molécules hydrophobes. La découverte de peptides « pénétrants » capables d'entraîner avec eux des cargos hydrophiles était donc très importante en pharmacologie. On comprend une excitation qui nous a d'ailleurs beaucoup servi dans la course aux contrats. Mais nous avons limité, puis abandonné, cette voie de recherche pour nous concentrer sur l'étude des fonctions physiologiques de ce nouveau mode de communication intercellulaire. Cela était bien plus important à nos yeux.

16. Ils sont au nombre d'une dizaine.

17. Nous-mêmes n'étions pas à l'abri du doute et la question « où nous sommes-nous trompés ? » n'était jamais absente de mes pensées, même s'il n'eût pas été très prudent, ni très productif, d'exprimer cette anxiété de façon trop ouverte.

18. Derossi D., Joliot A. H., Chassaing G., Prochiantz A., « The third helix of the *Antennapedia* homeodomain translocates through biological membranes », *J. Biol. Chem.*, 1994, 269, p. 10444-10450.

19. La déclaration de San Francisco sur l'évaluation de la recherche (DORA) qui date de 2012, émanant d'un groupe de rédacteurs en chef et d'éditeurs de revues, traduit une prise de conscience de ce biais et invite à relativiser l'importance de ces facteurs d'impact, mais ces recommandations tardent à se traduire dans les faits. Probablement parce qu'une grande partie des chercheurs pensent, non sans raisons, que ce critère reste dominant pour les décisions concernant leur carrière. Il sera difficile de faire marche arrière.

20. Ariel a aujourd'hui pris en charge la conduite des travaux sur le contrôle de la plasticité du cortex cérébral par passage de l'homéoprotéine OTX2 depuis une structure extracorticale (le plexus choroïde) vers certains interneurones du cortex cérébral.

21. Un collègue de grande renommée internationale est venu me voir à la pause-café qui suivait ma présentation à un congrès et m'a suggéré d'arrêter la recherche ; selon lui, « je me ridiculisais ». Je me suis précipité vers les toilettes pour ne pas lui vomir sur les chaussures (je regrette aujourd'hui de ne pas l'avoir fait). Même malaise vagal que celui provoqué par la lecture d'une revue d'un évaluateur anonyme après soumission pour publication : « Ne doit être publié sous aucun prétexte, ni dans ce journal, ni dans aucun autre. »

22. D'autant plus que cette hostilité n'était pas, pour certains collègues en tout cas, sans rapport avec un mode de vie affiché qui ne correspondait pas aux critères dominants et était, dans les années 1990, moins bien accepté qu'aujourd'hui. Comme quoi, il arrive que les mentalités évoluent dans un sens favorable. Pourvu que ça dure.

Chapitre 7

Des plantes et des mouches

Les plantes se meuvent peu[1], capables qu'elles sont de se nourrir par les racines, de recevoir leur énergie du soleil et de se reproduire à l'aide du vent et des insectes qui font valser le pollen. Elles n'ont donc pas, comme les animaux, de système nerveux dont une des fonctions principales est le contrôle du mouvement en réponse aux informations sensorielles – même si d'autres fonctions moins essentielles, comme la cognition, se sont progressivement ajoutées, jusqu'à devenir dominantes dans notre espèce. Cela ne signifie pas que les cellules des plantes ne communiquent pas entre elles. Cependant, cette communication est très souvent contrainte par la présence de parois de cellulose qui séparent les cellules et font obstacle à leur apposition. Une des formes originales que prend la communication cellulaire chez les plantes est donc le passage de molécules à travers les plasmodesmata, sortes de couloirs entourés d'une double membrane qui, localement, mettent les cytoplasmes des cellules en continuité (figure 13).

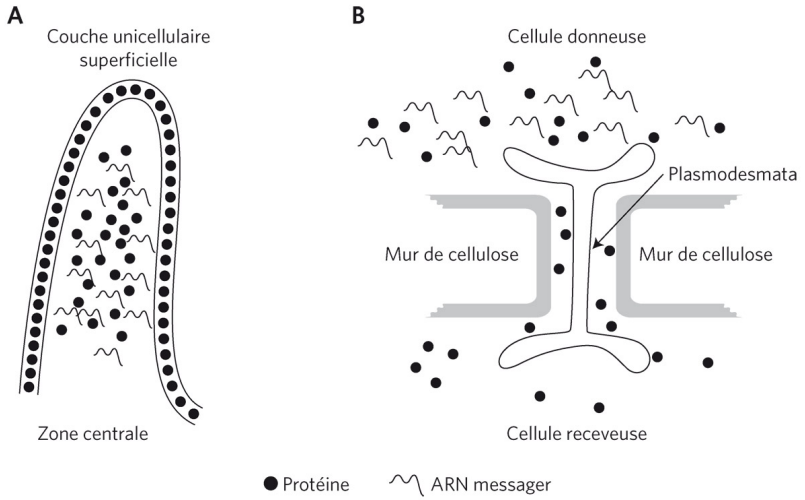


Figure 13. Échange de l'homéoprotéine KNOTTED1 à travers les plasmodesmata.

A. La coupe de bourgeon de la plante *Arabidobsis* révèle la présence de KNOTTED1 et de son ARN messager dans les cellules centrales, mais de la seule protéine dans les cellules superficielles, suggérant un transfert depuis les premières vers les secondes.
B. Les parois de cellulose font obstacle à une signalisation classique, imposant la présence de couloirs ou plasmodesmata par où transitent des éléments cellulaires solubles. La protéine KNOTTED1, fabriquée dans les cellules donneuses, utilise les plasmodesmata pour atteindre les cellules receveuses. L'homéodomaine est nécessaire et suffisant pour assurer ce transfert.

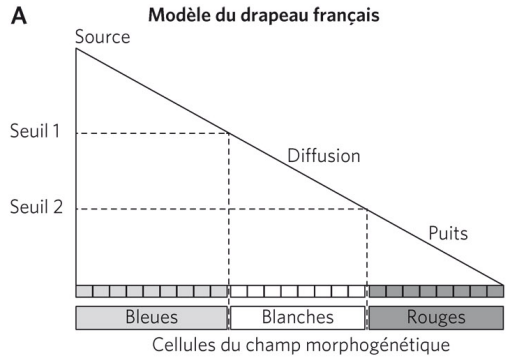
Dans le cadre de travaux sur la croissance liée à l'activité des bourgeons, un petit nombre d'équipes, dans les années 1990[2], avaient démontré qu'une homéoprotéine, KNOTTED1, passait entre les cellules en empruntant ces plasmodesmata[3] (figure 13). La démonstration du passage intercellulaire de ce facteur de transcription ne posait donc aucun problème, il y avait un canal, et elle fut acceptée sans ambages. Travaillant sur ce transfert, nos collègues « planteux » ont pu démontrer que l'homéodomaine de KNOTTED1 était nécessaire et suffisant pour la fonction « passage intercellulaire[4] ». Comme cela était aussi le cas pour l'homéoprotéine animale ENGRAILED2, qui nous a longtemps servi de modèle expérimental, cette convergence évolutive ne pouvait pas ne pas nous interpeller. Elle s'est trouvée à l'origine d'expériences exemplaires menées par le groupe d'Alain Joliot, qui avait depuis acquis son indépendance. Alain et ses collègues ont ainsi démontré que l'homéodomaine de KNOTTED1, exprimé dans une cellule animale, passait à d'autres cellules animales en l'absence,

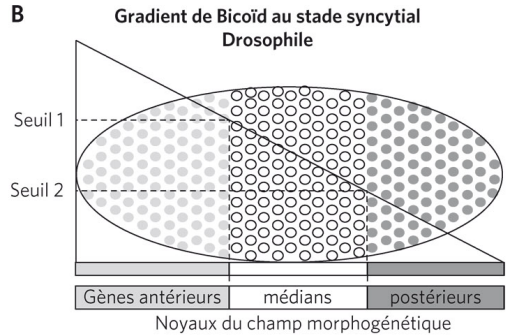
évidemment, de plasmodesmata[5]. Mieux, comme on le constatera dans leur article, publié dans un bon journal mais qui eût mérité les honneurs des très grands journaux qui l'avaient rejeté, les mutations bloquant le passage entre cellules de plantes bloquaient aussi le passage entre cellules animales et des réversions génétiques identiques restauraient ce passage chez les plantes et entre cellules animales. N'étant pas coauteur de cet article, je suis très à l'aise pour dire qu'il s'agit d'une observation fondamentale dans le champ de l'évolution de la signalisation[6]. On doit en effet admettre, sous un angle évolutif, qu'un mécanisme présent chez les plantes et les animaux a été « inventé » avant la séparation entre ces deux embranchements et était donc à l'œuvre chez les premiers eucaryotes.

Venons-en aux arthropodes, en fait à la mouche drosophile et à l'établissement de l'axe antéro-postérieur de cet organisme. Christiane Nüsslein-Volhard[7] et son équipe avaient démontré dans les années 1980[8] que cet axe, chez l'embryon, est défini par la distribution en gradient d'un morphogène, appelé Bicoïd (figure 14)[9]. L'argument de diffusion depuis une source antérieure prend son origine dans les travaux de Lewis Wolpert sur les morphogènes et son problème du drapeau français (*French flag problem*)[10]. La réflexion sur ce problème de formation de territoires distincts, de bandes évoquant certains drapeaux, à l'intérieur d'un champ morphogénétique initialement homogène a conduit l'auteur à proposer plusieurs modèles, dont celui du drapeau français (*French flag model*). Selon ce modèle, et comme illustré dans la figure 14A, un gradient – ici linéaire – se forme par diffusion d'un morphogène libéré depuis une source et dégradé au niveau d'un puits, à l'autre extrémité du champ morphogénétique. L'introduction de « seuils » explique comment est activée l'expression localisée de gènes spécifiques le long de cet axe antéro-postérieur, en réponse à la concentration décroissante du morphogène. Notons immédiatement que ces expressions localisées correspondent en fait à l'établissement de bords ou de frontières, comme chez Turing, à la différence près que, chez celui-ci, la distribution fluctuante de départ, l'absence de polarité – source et puits – et l'introduction d'un mécanisme d'interactions régulatrices entre deux morphogènes (figure 2) provoquent l'apparition aléatoire de taches. Mais les bords des taches sont aussi des frontières.

La diffusion libre des morphogènes, si elle peut se produire dans

des cas très limités, en particulier très tôt au cours du développement quand les champs morphogénétiques sont composés de seulement quelques cellules, n'est en aucun cas une règle générale. L'espace tissulaire est composé de cellules vivantes et nous n'avons pas affaire, comme dans un modèle théorique, à des tables de billard sur lesquelles roulent des boules noires, blanches ou colorées, mais qui sont lisses. Le plus souvent, l'espace extracellulaire est semé d'embûches, la matrice extracellulaire étant riche en protéines et glycoprotéines qui font obstacle à la diffusion, et les morphogènes ont des structures qui jouent sur leur diffusibilité. D'où la nécessité d'introduire des mécanismes de transport actif de ces morphogènes. Lewis Wolpert a lui-même admis cette difficulté et ultérieurement proposé, pour en tenir compte, des modifications de son modèle[11]. Incidemment, et pour élargir la réflexion, les frontières peuvent être spatiales, comme dans le cas du modèle de Wolpert, mais aussi temporelles. Si une cellule est exposée, au cours du temps, à des concentrations croissantes d'un morphogène et qu'il existe des effets seuils, elle peut adopter des états successifs qui correspondent à des propriétés physiologiques distinctes. Si nous nous limitons à trois états, nous avons alors un drapeau français temporel et non plus spatial (figure 14 C), mais le principe reste le même. En collaboration avec Takao Hensch et son équipe[12], nous avons démontré que l'homéoprotéine OTX2 agit comme un morphogène temporel obéissant au modèle de Lewis Wolpert pour une classe de neurones du cortex cérébral[13]. Par ailleurs, avec le groupe de David Holcman, puis celui de Jonathan Touboul, nous avons développé des modèles qui combinent ceux de Wolpert et de Turing et suggèrent que la diffusion très limitée, deux à trois rangs de cellules, de deux homéoprotéines autoactivatrices et inhibitrices réciproques (figure 2) induit la formation de bords rectilignes et robustes entre territoires[14].





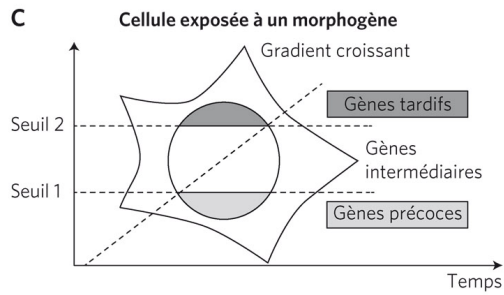


Figure 14. Modèle du drapeau français et son application à Bicoïd.

A. Modèle du drapeau français proposé par Lewis Wolpert comme une solution possible du problème du même nom et à l'origine de l'hypothèse présentée en B. La concentration en morphogène décroît ici de façon linéaire, mais ce n'est pas obligatoire, entre la source qui le produit et le puits qui le dégrade. Les cellules adoptent un destin bleu entre la source et le seuil 1, blanc entre les seuils 1 et 2 et rouge entre le seuil 2 et le puits.

B. Dans l'interprétation initiale du mécanisme d'établissement de son gradient (voir texte), l'homéoprotéine Bicoïd est synthétisée à l'avant de l'embryon (source) et diffuse le long de l'axe antéro-postérieur pour être dégradée à l'arrière de l'embryon (puits). Les cercles représentent les noyaux non séparés par des membranes (stade syncytial précédant la cellularisation). La présence de seuils rend compte de la transcription par Bicoïd de gènes caractéristiques de l'avant, du milieu et de l'arrière avec des frontières discrètes.

C. Gradient temporel avec accumulation d'un morphogène dans une cellule au cours du

temps. L'introduction de seuils permet de définir trois états successifs de l'activité nucléaire. Il s'agit d'une version temporelle, et non spatiale comme en A et B, du modèle du drapeau français de Lewis Wolpert.

Pour revenir à la diffusion de Bicoïd, des travaux récents suggèrent que son ARN messager transcrit à l'avant de l'embryon, source supposée de ce morphogène, serait activement transporté le long des microtubules et traduit sur place en protéine, ce qui limiterait considérablement la diffusion réelle[15]. Cela ne change rien sur le fond quant à la puissance heuristique des travaux de l'équipe de Nüsslein-Volhard, puisque ce qui importe est l'existence du gradient, la façon dont il se forme (diffusion, transport des ARN messagers suivi de traduction locale, ou un peu des deux) étant intéressante mais secondaire. On doit d'ailleurs se féliciter de ce que, ruse de l'histoire, le modèle initial de Lewis Wolpert, même imparfait, ait contribué à mettre ces travaux dans la lumière. Mais, à l'époque, on parlait bien de diffusion depuis une source antérieure unique, donc du modèle du drapeau français dans son acception originelle, et si cette diffusion d'un facteur de transcription agissant dans les noyaux ne posa pas de problème c'est parce que, au stade où s'établit la polarité antéro-postérieure de l'embryon, les noyaux se divisent mais ne sont pas séparés par des membranes, lesquelles se forment plus tard au cours de l'étape de « cellularisation ». Nous retrouvons, comme pour les plantes et leurs plasmodesmata, la question de l'absence de barrière cellulaire, soulevée par Turing en 1952. Bicoïd étant un facteur de transcription, et même une homéoprotéine, cela renforce ma conviction que l'obstacle dressé contre notre hypothèse n'était pas que les homéoprotéines sont des facteurs de transcription, mais l'existence de membranes plasmiques[16] dont la traversée était inacceptable pour le sens commun, même si nous avions démontré qu'elle avait bien lieu, pour l'homéodomaine, pour la séquence *Penetratin* et pour la poignée d'homéoprotéines dont nous avons étudié plus tard les fonctions développementales et physiologiques[17]. On aura donc compris que ce n'est pas par lubie, mais dans une perspective évolutionniste et sur la base de résultats expérimentaux solides que nous persistions.

Fondamentalement, cela renvoie à l'incompréhension de départ, illustrée par nos interactions avec Walter Gehring, lui focalisé sur le

rôle des homéoprotéines dans la morphogenèse des cellules[18], et nous fascinés par leur incroyable capacité à passer de cellule à cellule. La question de la membrane cellulaire est bien, indubitablement, au centre de ce que j'ai décrit comme un accident au double sens de découverte accidentelle et d'engagement personnel. Engagement qui explique que, par-delà les difficultés, où grâce à elles, j'ai fini par aimer cet accident avec lequel j'ai passé les plus belles années de ma vie[19]. D'ailleurs, pouvoir écrire ces lignes est probablement le signe d'un retour interrogatif sur cette longue histoire d'amour. Filons la métaphore, je ne pensais vraiment qu'à ça et, même si mon « partenaire » était mal accepté par la famille, j'assumais crânement[20]. Heureusement, cette traversée des membranes plasmiques n'est plus mise en doute aujourd'hui, au point que la question ne nous est pratiquement jamais posée quand nous envoyons un manuscrit pour évaluation. Alors même que les mécanismes d'internalisation et de sécrétion des homéoprotéines, par des voies non conventionnelles, ne sont pas parfaitement établis et sont encore l'objet de nombreux travaux menés conjointement par des biologistes et des physico-chimistes.

Les deux exemples donnés des plantes et des mouches le confirment : si le transfert des homéoprotéines posait problème, c'est principalement parce qu'il remettait en cause la fonction « rempart » des membranes. Dans une vision classique, il était fondamental qu'on ne puisse entrer et sortir de la cellule comme par effraction et la transduction des signaux par des protéines ne se concevait qu'à travers des mécanismes ne mettant pas en cause l'intégrité physique des membranes plasmiques. Pour entrer dans la cellule, il est « convenable » de passer par endocytose et formation d'une vésicule, et si on franchit la membrane de la vésicule pour passer dans le cytoplasme ou le noyau, cela se fait depuis l'intérieur, donc sans fragiliser la membrane externe (figure 10B). La seule exception concerne les molécules hydrophobes, par exemple l'acide rétinoïque qui traverse la membrane lipidique sans la « déranger », ce qui est impossible pour un peptide ou une protéine hydrophile, sinon à travers un canal dont l'ouverture est contrôlée et régulée. Pour « transduire » un signal, la protéine doit se fixer à un récepteur spécifique qui, ainsi activé, transmet l'information au niveau cytoplasmique et, le plus souvent, nucléaire, par exemple sous la

forme d'une régulation de la transcription de certains gènes. Mais la sortie aussi doit « épargner » la membrane. Une protéine destinée à être sécrétée est envoyée dans le réticulum endoplasmique grâce à un peptide signal, puis de là vers l'appareil de Golgi, et des vésicules qui en bourgeonnent et viennent fusionner avec la membrane plasmique pour libérer leur contenu dans l'espace extracellulaire (figure 10A)[21]. Là encore, l'intégrité de la membrane plasmique n'est pas mise en danger.

J'ai donné plus haut un point de vue sur une interdisciplinarité qui se voudrait autre chose qu'une incantation, une juxtaposition de chercheurs de disciplines différentes[22], ou une ligne « convenue » dans un appel d'offres. En ce qui concerne la possibilité pour un peptide ou une protéine de traverser une bicouche lipidique, en fonction à la fois de sa structure et de la composition de la membrane, les études menées par biologistes, chimistes et physiciens sont véritablement interdisciplinaires. Le résultat des courses, pour l'instant, est que parmi les *cell penetrating peptides* (peptides traversant les membranes), la *Penetratin* et le peptide TAT dérivé d'une protéine du virus du sida, les deux premiers peptides transducteurs identifiés et les plus utilisés comme vecteurs, ne se comportent pas de la même façon. TAT est internalisé par endocytose, puis échappe à la vésicule pour rejoindre le cytoplasme par un mécanisme non clairement établi. Pour la *Penetratin*, translocation directe à travers la membrane plasmique et endocytose coexistent, la translocation étant favorisée aux faibles concentrations du peptide et facilitée par la présence à la surface des cellules de charges négatives associées aux lipides ou aux sucres membranaires. Ce mécanisme, très spécifique de la *Penetratin*, implique les charges positives du peptide et exige la présence d'un tryptophane, acide aminé absent chez TAT. Ce tryptophane s'insère dans la bicouche lipidique de la membrane et la déstabilise localement et momentanément (figure 12). Ici n'est pas le lieu de décrire cette littérature à l'interface de la biologie et de la chimie et je renvoie le lecteur intéressé à l'article cité en référence qui en fournit une bonne porte d'entrée[23].

Un autre point, qui se rattache à une discussion plus générale sur le vivant, est que la membrane plasmique subit en permanence des ruptures accidentelles. On l'oublie facilement, les atteintes à l'intégrité des structures biologiques, souvent liées à la production métabolique

de radicaux libres[24], est une règle générale. Une autre règle étant, nous l'avons vu, l'existence de systèmes de réparation, que ce soit la réparation des structures moléculaires, par exemple celle des cassures de l'ADN, ou le remplacement des cellules à partir d'un réservoir de cellules souches. Avec le vieillissement, les réparations perdent en efficacité. De ce fait, les maladies liées au vieillissement, dont les maladies neurologiques, sont en partie d'origine métabolique dans un contexte de moindre réparation, ou de réparation moins fidèle. Nous sommes bien dans la perspective bernardienne : « La vie c'est la mort, la vie c'est la création. » La « mort » étant l'usure métabolique permanente et la « création » la réparation ou le remplacement, tout aussi permanents, des structures abîmées grâce à cette « embryogenèse silencieuse », image désignant cette « création » invisible qui se poursuit, aussi bien que possible mais jamais parfaitement, chez tous les êtres vivants. Pour ce qui est des membranes, un bon exemple du couple « cassure/réparation » est fourni par les lésions induites, au niveau des fibres musculaires, par les forces mécaniques qui accompagnent l'activité physique. Ces lésions permettent l'entrée de calcium ou de radicaux libres qui déclenchent une réponse de réparation, par exemple, dans le cas des radicaux libres et chez la souris, l'activation de MG53, une protéine catalysant la réparation membranaire[25]. Il n'y a donc pas de raison d'exclure, par dogmatisme, l'existence de perturbations physiques des membranes, suivies d'une réparation.

J'ai pris le risque, au plus près des cornes du taureau[26], de mettre mon expérience personnelle au profit d'un examen critique de certains aspects du mode de fonctionnement de la cité scientifique. La fin de ce chapitre, dans un même esprit, illustre cette affaire de membranes et de diffusion de morphogènes à travers une histoire récente en rapport avec la fonction morphogénétique de Bicoïd. En juin 2021, je découvre dans *Nature Reviews Genetics*, un journal de haut niveau publiant des revues générales dans le domaine de la génétique, un article intitulé « Generation of extracellular morphogen gradients : The case for diffusion » publié par mon collègue Jean-Paul Vincent, professeur à l'Institut Francis-Crick à Londres et une de ses postdoctorantes. Le titre est explicite, il s'agit d'étudier les problèmes liés à la capacité de diffusion des morphogènes. Cette question a été soulevée par tous les théoriciens de la morphogenèse, de Turing à

Wolpert, mais son étude doit intégrer la faible libre diffusion de ces molécules. Presque tous les travaux sur ce thème se sont, en effet, heurtés aux freins à la diffusion créés par un tissu très compact, riche en obstacles cellulaires et moléculaires, surtout si le déplacement des morphogènes n'est pas facilité par des transporteurs ou aidé par des mécanismes cellulaires *ad hoc*. Le lecteur intéressé par cette question pourra consulter l'article de *Nature Reviews Genetics*, il est passionnant et plein d'informations utiles[27].

Sa première table fait la liste des morphogènes connus dans laquelle on trouve, en première ligne, Bicoïd, sur la base des expériences de Nüsslein-Volhard et de ses collaborateurs, ou des scientifiques qui ont poursuivi ce travail séminal. C'est donc bien accepté, un des premiers morphogènes historiquement identifiés est Bicoïd, un facteur de transcription de la famille des homéoprotéines. Et de lire, s'agissant de facteurs de transcription : « Ce qui est inattendu pour des morphogènes car il est improbable qu'ils aient accès à l'espace extracellulaire et forment un gradient dans un champ cellulaire. Cependant, Bicoïd agit dans l'embryon de *Drosophila melanogaster* au stade syncytial[28] et peut donc diffuser et atteindre tous les noyaux qui seront par la suite incorporés dans les cellules de l'embryon. » Les auteurs rappellent que « pour agir dans un tissu multicellulaire, les morphogènes doivent être capables de traverser les membranes ou être capables de diffuser dans l'espace extracellulaire ». Après avoir donné l'exemple de l'acide rétinoïque, hydrophobe donc capable de traverser les membranes, ils concluent : « Quoi qu'il en soit, les morphogènes les plus communs sont des morphogènes qui passent par le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi avant d'atteindre l'espace extracellulaire. Ils peuvent alors agir comme des ligands pour les récepteurs présents à la surface des cellules cibles, élicitant ainsi une transduction du signal qui modulera le comportement cellulaire et modulera les décisions de lignage. » On retrouve là le schéma classique et si Bicoïd est un morphogène chez l'embryon de drosophile, c'est parce qu'il agit à un stade où il n'y a pas encore de membrane cellulaire, car une homéoprotéine, du fait de son caractère hydrophile, ne peut probablement pas traverser une membrane plasmique ni être secrétée autrement qu'en passant par le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi (figure 10).

Nous sommes en 2021, après la publication par plusieurs groupes,

et dans des journaux de grande visibilité, d'un nombre important de travaux sur le passage intercellulaire d'homéoprotéines. Je l'ai déjà mentionné, en 2019, un laboratoire coréen avait publié un article démontrant que 150 homéoprotéines ont cette propriété[29], laissant peu de doute sur le fait qu'il ne s'agit pas d'un phénomène limité. D'où mon étonnement qu'un article qui place une homéoprotéine comme Bicoïd en première place dans une liste de morphogènes omette de mentionner, même à titre d'hypothèse, la signalisation par transfert d'homéoprotéines sans nécessaire fixation à un récepteur au sens classique du terme[30]. D'autant plus, on s'en souvient, que la découverte des homéoprotéines prend son origine dans leur activité morphogénétique. Échanges de mails et fournitures d'explications détaillées et courtoises – sauf pour mon premier courriel passablement énervé – puis ma décision, dont j'informe les auteurs, d'envoyer une correspondance à *Nature Reviews Genetics* respectant un format imposé très bref (500 mots, une table et 10 références). Mon intention était d'entamer une discussion scientifique ouverte sur un point qui concernait potentiellement 300 protéines[31]. Mais c'était trop, semble-t-il, pour les éditeurs et le commentaire n'a donc pas été publié, même si pas une seule des 289 références de l'article ne mentionnait la signalisation par homéoprotéines. Consolation gratifiante, Turing lui-même était ignoré, nous étions en bonne compagnie.

Les échanges privés que nous avons eus étaient intéressants. Les auteurs de la revue mettaient l'accent sur le fait que les homéoprotéines, même sécrétées, ne forment pas de gradients par diffusion sur le mode du drapeau français[32]. Ce qui était une forme d'incompréhension, car le point discuté est celui de la formation possible de gradients sans diffusion à longue distance, ce qui pourrait même être le cas pour Bicoïd dont une diffusion, autre que limitée, a été mise en doute, je l'ai rappelé un peu plus haut. Bref, nous en sommes restés au constat que nous étions d'accord sur le fait que nous ne l'étions pas : « *we agree that we disagree* ». Il demeure néanmoins regrettable que nombre des points soulevés dans nos échanges n'aient pas été rendus publics, simplement parce que des éditeurs ne l'ont pas accepté, contrairement à ce qu'on imagine pouvoir attendre de la part d'une revue scientifique. Il est spécifié dans le courriel de refus reçu de *Nature Reviews Genetics* que je ne suis pas en droit de le rendre public et, de surcroît, que le journal ne prend pas en considération la

soumission de manuscrits non sollicités. On ne sait jamais, j'aurais pu avoir l'impudence de soumettre une revue sur un thème proche. Comment alors résister au plaisir de renvoyer, une fois de plus, à l'aphorisme de Sydney Brenner[33] ? Il n'est pas nécessaire d'avoir lu Bertrand Russell pour comprendre que cette attitude porte atteinte au fonctionnement démocratique de la cité scientifique. Sauf s'il s'agit de démocratie « illibérale », il paraît que c'est de saison.

Dans la lignée de travaux sur la diffusion de l'homéoprotéine ENGRAILED chez les vertébrés, menés en collaboration avec un groupe britannique et deux groupes allemands[34], nous avions aussi étudié le rôle de cette diffusion dans la morphogenèse d'une structure de l'aile de drosophile[35]. À la suite de la publication de ces derniers travaux, Jean-Paul Vincent avait tenté, aussi chez la drosophile, une expérience du même type[36] et, utilisant des techniques d'imagerie cellulaire, n'avait pas vu la protéine diffuser. En toute honnêteté, même si tout dépend des techniques utilisées, de la sensibilité des marqueurs fluorescents et autres paramètres en constante amélioration, il avait vraiment essayé de vérifier, sans succès, notre hypothèse.

Si je mentionne ce fait, c'est parce qu'il me donne l'occasion, en conclusion de ce chapitre, de faire quelques remarques sur l'imagerie cellulaire. L'argument du « je n'ai pas vu » est très révélateur du poids considérable pris par cette technologie dans les sciences biologiques. Le « voir, c'est croire » (« *seeing is believing* ») s'est, au fil des ans, imposé comme une évidence. L'imagerie est, on ne peut en douter, un outil incontournable, mais qui peut s'avérer trompeur, surtout s'il n'est pas accompagné d'analyses quantitatives rigoureuses[37]. Sans ces analyses, parfois techniquement difficiles, on ne voit, le plus souvent, que ce qu'on a déjà partiellement compris, une idée *a priori* étant souvent utile pour voir « l'invisible sous le visible ». Les images brutes ne sont, en effet, pas toujours « révélatrices » par elles-mêmes, et il est imprudent de s'y fier aveuglément, si j'ose dire, même si elles sont générées par les technologies les plus chics/chocs. Dans le même ordre d'idées, et avec des nuances, on pourra relire la critique de François Jacob sur la « contemplation des objets scientifiques » :

> On croit souvent que, pour faire œuvre scientifique, il suffit d'accumuler des résultats expérimentaux afin qu'il en émerge

> une théorie. Il n'en est rien. On peut très bien contempler un objet sous tous les angles et pendant des années, sans qu'il n'en sorte jamais la moindre observation d'intérêt scientifique. On ne peut arriver à une observation de quelque valeur sans avoir, en commençant, une certaine idée de ce qu'il faut observer[38]…

Cette confiance dans ses sens, parfois trompeurs, et auxquels un esprit cartésien préfère la raison m'évoque irrésistiblement ce passage de Brecht dans *La Vie de Galilée*[39], quand l'astronome répond à son contradicteur qui lui assène qu'il voit bien que le soleil se lève à l'est et parcourt un trajet qui l'amène à se coucher à l'ouest, preuve irréfutable qu'il tourne autour de la Terre :

> Tu vois ! Qu'est-ce que tu vois ? Tu ne vois rien du tout. Tu écarquilles les yeux, c'est tout. Écarquiller n'est pas voir.

J'ai bien peur que nombre d'entre nous ne se satisfassent pas d'écarquiller, pour le plus grand profit des vendeurs de machines qui fabriquent des images. Mais c'est une autre histoire que l'emprise envahissante de technologies, rapidement obsolètes et dont toutes ne sont pas forcément indispensables[40]. Il faut dire qu'une « belle » image-illustration peut faire plus pour publier un article que la pertinence scientifique de son contenu.

1. Sauf les arbres dans *Macbeth* (ce n'est pas bon signe), ou sur place comme les tournesols.

2. Lucas J. W., Bouché-Pillon S., Jackson D. P., Nguyen L., Baker L., Ding B., Hake S., « Selective trafficking of KNOTTED1 homeodomain protein and its mRNA through plasmodesmata », *Science,* 270, 1995, p. 1980-1983.

3. Les homéoprotéines sont présentes chez tous les organismes eucaryotes, même les eucaryotes unicellulaires. Nous pouvions donc, de droit, proposer que, si elles exercent une activité de signalisation, celle-ci est sans doute très ancienne, possiblement primitive, et à l'origine de la communication intercellulaire chez les premiers organismes pluricellulaires. Cette conservation ne s'observe pas, à ma connaissance, pour la plupart des autres facteurs, classiques, de communication. Cette dimension évolutive a joué un rôle très important dans notre réflexion.

4. Kim J. Y., Rim Y., Jackson D., « A novel cell-to-cell trafficking assay indicates that the KNOX homeodomain is necessary and sufficient for intercellular protein and mRNA trafficking », *Genes Dev*., 2005, 19, p. 788-793.

5. Tassetto M., Maizel A., Osorio J., Joliot A., « Plant and animal homeodomains use convergent mechanisms for intercellular transfer », *EMBO Reports*, 2005, 6, p. 885-890.

6. Cela expliquera, pour ceux qui l'auraient remarquée, ma tristesse quand Alain Joliot s'est vu privé de direction d'équipe par un comité d'évaluation qui n'avait probablement pas une claire compréhension de ses travaux, tous d'une originalité jamais démentie. J'étais alors en « fin de course » académique et n'avais plus assez de pouvoir pour contrer une décision aussi injuste. Alain l'a compris et m'a conservé son amitié.

7. Généticienne qui a reçu le prix Nobel de physiologie ou médecine en 1995 pour ses travaux sur la morphogenèse de la drosophile.

8. Driever W., Nüsslein-Volhard C., « The *bicoid* protein determines position in the *Drosophila* embryo in a concentration-dependent manner », *Cell*, 1988, 54, p. 95-104.

9. Le nom Bicoïd, littéralement « deux queues », s'explique par le fait que la mutation Bicoïd entraîne une transformation de la région avant en région arrière, la mouche se retrouve alors avec deux « queues ».

10. Lewis J., Slack J. M. W., Wolpert L., « Thresholds in development », *J. Theoret. Biol.*, 1977, 65, p. 579-590.

11. Wolpert L., « Positional information and patterning revisited », *J. Theoret. Biol.*, 2011, 269, p. 359-365.

12. Sugiyama S., Di Nardo A., Aizawa S., Matsuo I., Volovitch M., Prochiantz A., Hensch T. K., « Experience-dependent transfer of Otx2 homeoprotein into the visual cortex activates postnatal plasticity », *Cell,* 2008, 134, p. 508-520.

13. Prochiantz A., Di Nardo A., « Homeoprotein signaling in the developing and adult nervous system », *Neuron,* 2015, 85, p. 911-925.

14. Kasatkin V., Prochiantz A., Holcman D., « Morphogenetic gradients and the stability of boundaries between neighboring morphogenetic regions », *Bulletin of Mathematical Biology,* 2008, 70, p. 156-178 ; Quininao C. Prochiantz A., Touboul J., « Local homeoprotein diffusion can stabilize boundaries generated by graded positional cues », *Development*, 2015, 142, p. 1860-1868.

15. Porcher A., Dostatni N., « The *bicoid* morphogen system », *Current Biol.*, 2010, 20, R249-R254.

16. Je précise « plasmique », parce que les noyaux aussi ont des membranes, des

membranes nucléaires dont la traversée implique des canaux. Il en va de même des mitochondries et autres organelles, mais ces éléments étant dans la cellule, cela ne pose pas de problème pour sa « nécessaire » intégrité.

17. Entre 1991 et 2011 (vingt ans quand même), ces données avaient été publiées dans de grandes revues dont *PNAS*, *Nature, Cell* ou *Neuron*, plus des articles de revue du même tonneau. Elles n'étaient pas confidentielles.

18. C'est cela qu'il voulait que nous démontrions à travers la production de mutants de fixation spécifique à l'ADN.

19. Claude Hagège, au cours de la visite qu'un candidat pour une chaire du Collège de France doit à tous les professeurs titulaires, m'avait interpellé : « Au fond, Prochiantz, vous êtes tombé amoureux d'une protéine. »

20. Même si j'avais souvent « les boules ». Où me suis-je trompé ? N'ai-je pas entraîné de jeunes collègues sur une fausse piste ? Nuits de doute, les yeux au plafond, à traquer l'erreur possible.

21. La découverte récente de vésicules extracellulaires propose aujourd'hui un autre mécanisme de passage d'une entité moléculaire du cytoplasme d'une cellule à celui d'une autre sans atteinte à l'intégrité des membranes, mais c'est une autre histoire.

22. Aussi interdisciplinaires que navets et carottes dans un même champ.

23. Illien F., Rodriguez N., Amoura M., Joliot A., Pallerla M., Cribier S., Burlina F., Sagan S., « Quantification fluorescence spectroscopy and flow cytometry of cell-penetrating peptides internalization pathways : Optimization, pitfalls, comparison with mass spectrometry quantification », *Scientific Reports,* 2016, 6, 36938.

24. Les radicaux libres à des concentrations basses ont des fonctions physiologiques importantes, mais en excès ils sont délétères. Cela est particulièrement vrai pour le système nerveux dont l'activité nécessite la production de grandes quantités d'ATP, molécule « porteuse de l'énergie », dont la synthèse au niveau des mitochondries s'accompagne de celle de radicaux libres.

25. McNeil P., « Membrane repair redux : Redox of MG53 », *Nature Cell Biol.*, 2009, 11, p. 7-10.

26. Hommage à Michel Leiris.

27. Stapornwongkul K. S., Vincent J.-P., « Generation of extracellular morphogen gradients : The case for diffusion », *Nature Reviews Genetics*, 2021, 22, p. 393-411.

28. Avant la « cellularisation », c'est-à-dire, je le rappelle, la formation de membranes qui séparent les noyaux et donne naissance à de véritables cellules séparées les unes des autres par des barrières membranaires.

29. Lee et coll., « Global analysis of intercellular homeodomain protein transfer », art. cit.

30. Précision importante car les homéoprotéines reconnaissent à la surface des cellules cibles des sucres complexes de la famille des glycosaminoglycanes. Cette reconnaissance suggère l'existence d'un code sucre permettant un adressage spécifique aux cellules cibles, en même temps qu'une possible signalisation classique se superposant à une signalisation atypique.

31. Je n'ai pas fait le calcul, mais si on ajoute tous les facteurs classiques connus qui agissent en se fixant à des récepteurs membranaires, je ne suis pas certain qu'on atteigne ce chiffre. De là à penser que le transfert d'homéoprotéines est un mode majeur de signalisation…

32. On se souvient plus haut de mon commentaire sur les modèles mathématiques dont je défends l'utilité sauf si « la carte se prend pour le territoire », ce qui est vraiment le cas ici, non pas avec le modèle lui-même, mais avec son utilisation.

33. « Je pense que la revue par les pairs entrave la science. En fait, je pense qu'il s'agit d'un système complètement corrompu. Il est corrompu de multiples façons, du fait que les scientifiques et les académiques ont délégué aux éditeurs de ces journaux la capacité de porter un jugement sur la science et les scientifiques. »

34. Wizenmann A., Brunet I., Lam J. S. Y., Sonnier L., Beurdeley M., Zarbalis K., Weisenhorn-Vogt D., Weinl C., Dwivedy A., Joliot A., Wurst W., Holt C., Prochiantz A., « Extracellular Engrailed participates in the topographic guidance of retinal axons *in vivo* », *Neuron,* 2009, 64, p. 355-366.

35. Layalle S., Volovitch M., Mugat B., Bonneaud N., Parmentier M.-L., Prochiantz A., Joliot A., Maschat F., « Engrailed homeoprotein acts as a signaling molecule in the developing fly », *Development,* 2011, 138, p. 2315-2323.

36. Il me le signale dans un de nos échanges privés.

37. Il y a une différence entre les images qui illustrent et celles qui, après analyse quantitative, constituent de vraies données scientifiques.

38. Jacob F., *La Souris, l'Homme et la Mouche*, Odile Jacob, 1996.

39. Brecht B., *La Vie de Galilée*, L'Arche, 1990 (première publication 1943).

40. Il faut se garder de généraliser et ne pas sous-estimer l'importance des nouvelles technologies, surtout celle de la recherche technologique. Un exemple parmi d'autres, les techniques de séquençage du génome ou des ARN génèrent un nombre impressionnant de données qui, mises à la disposition de la communauté, peuvent ouvrir des voies nouvelles.

Conclusion

Fin de partie ?

J'avais fini ce bref essai et m'apprêtais à relire le manuscrit et à préparer les figures quand la revue *Nature* a publié un article intitulé « Les articles et brevets deviennent de moins en moins disruptifs au cours du temps[1] ». Après examen de 45 millions d'articles scientifiques, les auteurs démontrent que, sur une période s'étalant de 1945 à 2010, même si le nombre de publications qui « changent la donne » reste à peu près constant[2], leur part relative a chuté de 91 % en sciences sociales et de presque 100 % en biologie/médecine ! Ce qui voudrait dire, selon l'indice « CD » (pour *consolidation-disruption*[3]), que la proportion des découvertes disruptives dans la plupart des disciplines serait aujourd'hui voisine de zéro. On peut discuter la pertinence de l'indice utilisé, mais il n'est pas absurde de penser que si un article est encore cité plusieurs dizaines d'années après sa publication et que les articles qui s'y réfèrent n'en citent pas d'antérieurs sur le même thème, il marque probablement un tournant. Ce qui pour l'évaluation de la recherche relativise les facteurs d'impact calculés sur le taux des citations sur une durée de deux ans. Pour expliquer cette chute, les auteurs font l'hypothèse d'un mode de financement trop porté par des contrats de courte durée et ciblés, trop systématiquement, sur des thèmes « sociétaux ».

Les auteurs rendent aussi responsable le « publier ou périr » qui place sur les épaules des chercheurs une pression peu compatible avec la nécessité de prendre son temps, y compris celui de la lecture de travaux, pas uniquement dans sa propre discipline si on admet que les

associations d'idées sont propices aux découvertes. Sans rapport avec une interdisciplinarité limitée, le plus souvent, à l'import-export technologique, ce qui est fondamental mais ne relève pas d'une confrontation conceptuelle. Ces lectures et apprentissages réciproques, même imparfaits, cette conversation entre amis avec des auteurs parfois disparus, ce dialogue intérieur entre soi et soi, demandent du temps. Ce temps aujourd'hui refusé aux chercheurs, mais indispensable pour sortir d'une spécialisation excessive qui, certes, permet d'approfondir le sillon mais ne stimule pas l'ouverture de voies nouvelles. Le « publier ou périr » renvoie à cet autre facteur dit « facteur H[4] » qui, comme le nombre de publications dans les « grands journaux », sert de base aux classements internationaux et aux évaluations. Pour gonfler son facteur H, il est plus profitable de publier un grand nombre d'articles suffisamment « dans le consensus » pour être cités rapidement par un maximum de collègues. Un adepte de la gonflette qui aura publié huit cents articles à l'âge de 60 ans, soit plus d'un article par mois depuis sa naissance, sera mieux noté qu'un collègue à la tête d'une dizaine d'articles de très haut niveau. Illustration : le « facteur H » d'Alan Turing qui a seulement publié cinq articles – mais quels articles ! – est de 5.

Il est frappant que cette chute massive concerne toutes les disciplines et tous les pays. Nombre d'entre nous s'inquiètent, à juste titre, de ce que la France perde des points dans les classements internationaux. C'est un problème majeur pour notre pays, mais peut-être aussi le signe d'une inadaptation nationale à des structures et modes de production qui ont, par eux-mêmes, contribué à la chute de la qualité disruptive des publications. Inadaptation des financements, car surnager dans cette « course aux facteurs » demande des investissements importants. Ne pas être capable d'aligner les dollars tout en ayant abandonné un mode d'organisation qui faisait notre force[5] conduit inéluctablement au déclassement. Il nous faudrait donc réfléchir, non seulement à accélérer une indispensable adaptation, mais aussi aux changements qui ont modifié le fonctionnement de la cité scientifique dans son ensemble, pas seulement en France, au cours des trente dernières années. S'adapter, parce qu'il le faut, mais trouver aussi les formes d'une résistance susceptible de rendre nos métiers attractifs pour ceux dont les motivations sont d'ordre intellectuel[6]. S'adapter exige d'augmenter le pourcentage du PIB consacré à la

recherche et au développement pour le monter très rapidement au niveau allemand, soit un peu plus de 3 %, faute de quoi nous confirmerons notre déclassement scientifique et aussi économique puisque l'innovation est en prise directe avec la recherche. Résister relève d'une autre logique et demande qu'on mette en place des financements importants et pérennes, non contractuels, en soutien à des équipes engagées dans des projets à risque, sans finalité immédiate[7]. Les instituts Max-Planck, qui financent des chercheurs de haut niveau jusqu'au terme de leur carrière, jouent ce rôle en Allemagne. Ils ont fortement contribué à la puissance scientifique de ce pays et, très probablement, à sa puissance économique. Il serait très intéressant de connaître leur contribution spécifique aux découvertes disruptives les plus récentes.

Même si l'importance d'une politique d'adaptation de notre recherche parvenait, enfin, à la conscience des politiques, permettant à notre pays de reprendre sa place parmi les grandes nations scientifiques, les problèmes de fond abordés dans cet essai n'en seraient pas résolus pour autant, car ils concernent la cité scientifique internationale, son organisation, son fonctionnement et son incapacité croissante à attirer des individus qui, rêvant de s'embarquer sur les caravelles de Christophe Colomb, rechignent à se retrouver cadres dans l'entreprise-science. Avec les effets inéluctables sur la créativité, dont les auteurs de l'article de *Nature* cité ci-dessus ont mesuré l'effondrement dans tous les domaines et dans tous les pays[8]. Les hypothèses avancées dans cet article, mettant en cause une recherche trop largement contractuelle à finalités sociétales et une course à la publication, croisent nombre des réflexions livrées dans cet essai. Cela me stimule à livrer une ultime réflexion sur la question du « sujet de la science », sujet singulier ou collectif.

La transformation des formes du travail scientifique, comme le temps passé à se construire un réseau, aux dépens de celui passé dans son laboratoire au contact des jeunes chercheurs, nuit à la formation et favorise l'uniformisation des recherches, même de haut niveau. Elle change aussi le rapport à un travail de plus en plus subi, sans engagement personnel fort, et nourrit la méfiance vis-à-vis des *misfits* qui ne se plient pas avec enthousiasme à la nouvelle donne. Au-delà des ressorts psychologiques bien compréhensibles de la course aux honneurs académiques qui favorisent cette transformation et la

masquent à nos propres yeux[9], il existe une autre réalité bien plus inquiétante. On peut craindre qu'une des conséquences de cet affadissement soit la mise de toutes les cervelles, ou presque, au service de la demande sociétale. De nouveau, il faut être clair, ce qui est insupportable n'est pas cette nécessité, compréhensible pour un État, de se soucier de cette demande[10], c'est qu'une autre forme de recherche, purement cognitive, ne soit plus recevable, ou qu'elle soit réduite à une portion de plus en plus congrue, en corrélation avec la dégringolade des courbes de créativité.

Cela évoque des souvenirs historiques. Rappelons qu'en ce qui fut l'Union soviétique et dans le domaine de la biologie, cette logique poussée à l'extrême d'une « science pour le peuple » a conduit, à travers le lyssenkisme, à la destruction de la génétique soviétique, alors une des plus fortes du monde, et à l'emprisonnement de savants remarquables, tel Nikolaï Vavilov[11]. Science prolétarienne oblige, les généticiens « bourgeois » avaient mieux à faire que « compter les poils de mouche », pour reprendre une critique lyssenkiste. Une telle folie idéologique dont les effets ne furent pas seulement catastrophiques pour la science, mais aussi pour l'agriculture donc, *in fine*, pour les citoyens et la nation soviétiques, n'est évidemment possible que dans des pays totalitaires. Mais mobiliser de façon disproportionnée les forces de recherche sur des programmes destinés à répondre à la demande sociale[12], comme c'est trop souvent le cas dans un grand nombre de pays, y compris démocratiques, c'est assigner à la recherche une fonction qui n'inclut plus, ou seulement à la marge, la création de connaissances nouvelles au sens de disruptives. Le plus consternant est que, comme pour l'agriculture soviétique, ça ne marche pas. On en prendra pour signe que la dégringolade du caractère disruptif des publications scientifiques a aussi été observée, dans ce même article de *Nature*, pour les brevets, à travers l'analyse de 3,9 millions d'entre eux déposés entre les années 1976 et 2010. Soit qu'il y ait là un rapport de cause à effet, l'innovation étant fille de la recherche, soit – et les deux sont possibles – que l'esprit d'invention se perde aussi pour l'innovation.

Mais comment résister à la logique d'une science collective associant de multiples équipes travaillant en réseau, si possible interdisciplinaires, sur des projets à finalité très majoritairement sociétale[13] si, sur la base d'une conception utilitariste ou monétariste –

« j'en veux pour mon argent » – de la science, on a récusé la notion de risque ? Il faut choisir : ou bien on autorise l'exploration de champs nouveaux sur la base d'intuitions ou d'associations d'idées qui peuvent sembler aventureuses, ou bien on abandonne l'ambition d'une science créative[14]. Rien pourtant de scandaleux dans ces approches risquées, puisque toutes les recherches, y compris les plus éloignées de finalités sociétales prévisibles[15], se soumettent obligatoirement à la sanction de la preuve et les connaissances générées, on n'hésitera pas à parler de progrès scientifique, ne sont donc ni subjectives ni relatives, du seul fait qu'elles ont trouvé leur origine dans les réflexions à caractère très spéculatif d'une personne ou d'un petit groupe de personnes associées en un « je » collectif.

On doit alors se poser la question de l'origine des idées à risque, celles qui font se « jeter à travers champ ». Il ne s'agit pratiquement jamais de l'éruption d'une idée géniale germée dans les circonvolutions d'un cerveau exceptionnel. Le sujet de la science n'est pas un sujet « essentiel », il se construit progressivement par l'acquisition d'une véritable culture scientifique. Ce qui signifie la connaissance de l'histoire de sa discipline, y compris celle de ses conflits, des lectures approfondies dans son domaine et dans des domaines connexes et la confrontation, à travers les recherches menées, à un mélange de succès et de déceptions. Cela exige du temps, un temps long nécessaire à la formulation d'hypothèses originales, parfois risquées, mais toujours réfutables au sens de Karl Popper. Ces préconnaissances, pas forcément toujours explicites et sollicitant l'imagination[16], ne remettent pas en cause la rigueur expérimentale et la nécessité de s'incliner devant les échecs, sans les redouter. Les structures actuelles de nos métiers qui ne reconnaissent pas suffisamment le droit à l'erreur – la demande sociale n'attend pas – ne sont pas favorables à ces prises de risque sans lesquelles rien de véritablement nouveau ne peut naître. Pire, si quelque chose de nouveau apparaît qui bouscule un peu trop le consensus, on refusera peut-être d'accepter la petite vérité du fait empirique, au nom du respect du dogme.

C'est donc bien de politique scientifique qu'il s'agit et même de politique au sens le plus large du terme puisque, l'histoire des totalitarismes nous l'a enseigné, la démocratie scientifique et les échanges contradictoires qu'elle nécessite ne sont pas indépendants de

la démocratie sociale.

Pour ne pas clore cet ouvrage sur une note par trop pessimiste, je prends le temps d'un dernier détour pour fournir des raisons, appuyées sur deux symptômes, de ne pas baisser les bras[17]. Le premier d'entre eux est l'irruption récente de la problématique « art et sciences » qui s'étale partout, y compris dans les grandes revues scientifiques. Si elle est populaire dans nos milieux, c'est sans doute parce qu'elle s'adresse, à travers sa dimension artistique revendiquée, à des chercheurs qui ne s'accomplissent plus comme « sujets » dans leur activité quotidienne. Ils peuvent rêver d'y trouver un « supplément d'âme », un dérivatif à la frustration d'être pris dans cette course, nez sur le guidon, qui ne laisse plus d'espace à la réflexion lente et ferme les portes d'une science véritablement créative. C'est un symptôme intéressant et ceux qui embrassent cette démarche y trouvent peut-être une forme de consolation à l'assujettissement qui guette.

Mais ce n'est qu'un symptôme car, même si on peut être ému par l'élégance d'une démonstration scientifique, mathématique ou autre, l'esthétique d'une démonstration ne renvoie nullement au concept d'art, il s'agit de science et de connaissance nouvelle, d'un progrès scientifique dans lequel une dimension esthétique est présente. Comment, pour donner une illustration plus parlante, ne pas ressentir une émotion à la pensée du progrès accompli entre un aéroplane du début des années 1900 qui s'élevait à faible altitude avant d'aller piquer du nez quelques mètres plus loin et le programme Apollo 11 qui, soixante années plus tard, envoie deux humains sur la Lune ? J'ose le dire, il y a de la beauté dans ce bond scientifique et technique qui réalise un des vieux rêves de notre humanité. Ce passage de l'imaginaire au réel est au cœur de nombreuses démarches scientifiques. En ce sens, oui la science peut être belle ou élégante[18], émouvante même, mais elle n'est pas un art.

Cette émotion est cependant sans rapport avec l'esthétisme des artefacts scientifiques, le plus souvent des photographies, comme il en passe des milliers sur les ordinateurs des biologistes et qu'on retrouve, pour une part, dans les publications, voire en couverture des revues, si elles gagnent les concours de beauté. Pour me référer de nouveau à François Jacob, ce qui importe est de voir le visible sous l'invisible. Un invisible, intuition, hypothèse ou théorie, qui touche à la beauté

quand il trouve son accomplissement dans la réalité du monde. C'est sans doute d'avoir été confronté aux pratiques théâtrales de Jean-François Peyret[19] et à sa façon unique de produire sur scène de la « science poétiquement modifiée » que je suis devenu sensible à ce qui sépare ces deux champs de savoir, puisque l'art comme la littérature sont aussi des champs de savoir[20]. Il demeure qu'en contrepoint, si on se demande ce qui pourrait les réunir, on pourra mettre en avant l'engagement existentiel de ceux qui pratiquent certaines formes d'art, pas toutes, et certaines formes de sciences, pas toutes non plus. Le succès de cet engagement est forcément incertain et c'est de passion qu'il s'agit, de passion liée à l'imagination et à l'histoire du sujet, et cela revêt forcément un caractère subversif[21]. Rien à voir avec la « plastique » des photographies ou objets scientifiques dont la beauté est, le plus souvent et au mieux, décorative.

Un deuxième signe encourageant est repérable dans ce qui se passe dans le monde des publications. En me restreignant au domaine de la biologie, j'ai parlé plus haut de ce site bioRxiv qui permet de déposer un manuscrit et d'informer ses collègues de résultats qui peuvent les intéresser sans avoir eu à passer sous les fourches caudines des revues scientifiques classiques. Une autre nouveauté est intéressante dont on suivra ce qu'elle devient, car la chose est très récente et rencontre de fortes résistances[22]. Il s'agit d'un schéma original de publication proposé par la revue *eLife*. Ce nouveau mode d'opérer consiste à soumettre un manuscrit qui sera, ou non, envoyé pour évaluation à des « critiques ». Ce choix d'envoyer ou non est à la discrétion des éditeurs et c'est là un point de contrôle nécessaire, quoique à surveiller évidemment. Mais si ce contrôle est passé, même si les évaluateurs, les pairs dont parlait Sydney Brenner, sont critiques, l'article sera mis sur le site de la revue avec les commentaires et la possibilité d'y répondre soit de façon éditoriale, soit par de nouvelles expériences. La discussion publique se poursuivant jusqu'à ce que les auteurs y mettent fin et que l'article soit alors publié avec la discussion. Cette nouveauté constitue clairement une petite révolution qui inquiète ceux qui ne pensent qu'en termes de facteur d'impact des revues. On peut y voir la prise de conscience des scientifiques de très haut niveau qui ont fondé cette revue de la nécessité de réintroduire de la discussion publique, et surtout d'en accentuer l'importance dans la vie de la cité scientifique. Avec un peu d'optimisme, on peut penser

que cette décision des éditeurs de *eLife* est un acte politique d'intellectuels qui ont compris que ce qui se passe en sciences entre en résonance avec l'évolution politique générale de nos démocraties, de leur passage, déjà accompli pour certaines, dans l'« illibéralisme ».

Alors opposons « l'optimisme de la volonté au pessimisme de l'intelligence[23] » et, à défaut de pouvoir réformer nos sociétés dans leur ensemble, prenons conscience de la nécessité de parer aux débordements des pratiques « illibérales » dans le fonctionnement de la cité scientifique. Le chemin à parcourir est long et semé d'embûches, non seulement du fait des multiples pratiques rappelées dans cet essai, mais aussi par la remise en cause par certains de l'idée de progrès scientifique et par la confusion qui s'infiltre dans toutes les instances d'évaluation entre démocratie et antiélitisme. Comment ne pas y voir le reflet d'un national-populisme qui marque des points partout dans le monde y compris aux États-Unis et en Europe, la France ne faisant pas exception ? Plutôt que de se résigner à une science à visée exclusivement sociétale, de récuser la notion de progrès scientifique ou d'abandonner la partie pour aller cultiver son jardin (bio, évidemment), il semble plus important, à notre niveau et dans notre petite république des sciences, d'œuvrer pour réintroduire des règles de fonctionnement démocratiques et libérales, seules garantes de la liberté de penser.

Il y a urgence.

1. Park M., Leahey E., Funk R. J., « Papers and patents are becoming less disruptive over time », *Nature,* 2023, 617, p. 138-144.

2. Ce dont on ne peut pas se satisfaire sauf à croire qu'il y a un stock constant et indépassable de connaissances disruptives qu'on peut faire annuellement !

3. Cet indice oppose les travaux qui consolident des connaissances acquises à ceux, disruptifs, qui ouvrent des voies nouvelles.

4. Je rappelle sa définition : si le 60e article d'un chercheur est cité 60 fois, alors son facteur H est de 60.

5. Les prix Nobel français qui sont honorés encore aujourd'hui ont fait leurs découvertes il y a plus de trente ans.

6. Ce qui suppose qu'on maintienne ou monte le niveau de l'enseignement, y compris dans des zones géographiques où devenir un intellectuel est un accomplissement, pas une déchéance : « Mon enfant ne va quand même pas finir chercheur ! »

7. Ce n'est pas la seule condition, comme j'ai pu le proposer plus haut : une réflexion sur l'enseignement scientifique, thèse comprise, et les modes de publication, d'organisation et d'évaluation s'impose.

8. Une analyse pays par pays, absente de l'article, serait intéressante.

9. Effet d'éblouissement, au sens propre du terme, des marqueurs honorifiques.

10. Avant de répondre à la demande sociétale il faudrait savoir ce qu'elle recouvre, comment elle est décidée et par qui (beau programme de recherches en sciences sociales). Car, après tout, la création scientifique, ou artistique, peut aussi être considérée comme une demande sociétale. Même si, pour la science, c'est rarement l'opinion des dirigeants politiques et de leurs « visiteurs du soir ».

11. Nikolaï Vavilov (1887-1943), généticien soviétique, membre de l'Académie des sciences d'URSS, est arrêté en 1940 et meurt emprisonné en 1943.

12. On pourrait risquer le terme de « lyssenkisme rampant ».

13. Même si les appels d'offres particulièrement mensongers mettent en avant la philosophie du « *high risk-high gain* ».

14. Il semble que ce choix a été fait et ce n'est pas un effet du hasard, c'est un choix politique et idéologique qui demande un assujettissement préalable des chercheurs.

15. Les applications les plus disruptives sont imprévisibles et un système qui interdit une science incertaine a pour conséquence, certaine celle-là, de retarder des innovations de rupture dans tous les domaines. En biologie, ce retard se traduit par l'absence de stratégies thérapeutiques efficaces pour nombre de maladies dramatiques, pour beaucoup des maladies du système nerveux.

16. J'ai utilisé ailleurs la formulation « science nocturne ».

17. Donc de se battre.

18. En mathématiques, l'élégance des démonstrations compte.

19. Dramaturge contemporain, auteur de nombreuses pièces présentant un rapport avec les sciences, y compris dans leurs aspects les plus contemporains.

20. Un grand roman, une grande œuvre picturale ou musicale sont riches d'une compréhension du monde, mais n'appartiennent pas au domaine des sciences positives.

21. De même que certains ont pu clouer au pilori la science bourgeoise, d'autres – sinon les mêmes – ont pu parler d'art dégénéré.

22. Abbott A., « The quest to upend science publishing », *Nature*, 2023, 615, p. 780-781.
23. Antonio Gramsci, bien sûr.

Remerciements

Je tiens à remercier Anne Bousseau, Vincent Colot, Ariel Di Nardo, Bernard Gilly, Hervé Gonzales, Edith Heard, Thierry Hoquet, Alain Joliot, Pierre-Michel Menger, Jean-François Peyret, Clotilde Théry et Michel Volovitch pour leur relecture critique du manuscrit, ainsi que France Maloumian pour sa contribution à la réalisation des figures.

Sommaire

Avertissement

Chapitre 1 - Laboratoire sociologique

Chapitre 2 - Un rapide éclairage théorique

Chapitre 3 - Quelle est la question ?

Chapitre 4 - La survie du mal adapté

Chapitre 5 - Accident

Chapitre 6 - Une affaire de membrane dans la théorie cellulaire

Chapitre 7 - Des plantes et des mouches

Conclusion - Fin de partie ?

Remerciements

Du même auteur chez Odile Jacob

Du même auteur
chez Odile Jacob

Singe toi-même, 2019.
Darwin : 200 ans (dir.), 2010.
Les Variations Darwin (avec Jean-François Peyret), 2005.
La Génisse et le Pythagoricien. Traité des formes (avec Jean-François Peyret), 2002.
Machine-Esprit, 2001.
Les Anatomies de la pensée. À quoi pensent les calamars ?, 1997.
La Biologie dans le boudoir, 1995.

Inscrivez-vous à notre newsletter !

Vous serez ainsi régulièrement informé(e)
de nos nouvelles parutions et de nos actualités :

https://www.odilejacob.fr/newsletter

www.odilejacob.fr

Suivez nous sur :

Odile Jacob

ACCIDENT

Accident ? Un résultat de recherche inattendu, mais têtu, et certaines idées établies s'en trouvent, bien involontairement, bousculées. Avec humour, Alain Prochiantz s'appuie sur son expérience d'accidenté léger pour proposer une réflexion sur l'état actuel d'une République des sciences aux tendances illibérales. C'est de saison.

Le sourire et la distance ne masquent pas les coups de griffes, ni la dénonciation de règles qui orientent chacun sur le chemin de son propre assujettissement. Pourtant, si approfondir le sillon est essentiel, « partir à travers champs » ne l'est parfois pas moins.

Dans une cité scientifique qui interdit le risque et punit l'échec, comment concevoir l'émergence, et la survie, d'individus singuliers ? Oublier Turing ?

À travers une critique de l'inquiétante évolution de l'entreprise-science s'affirme un plaidoyer passionné pour la liberté.

Alain Prochiantz, neurobiologiste, est membre de l'Académie des sciences et professeur émérite au Collège de France, dont il a présidé le conseil d'administration de 2015 à 2019. Il a publié notamment *La Biologie dans le boudoir*, *Machine-esprit*, *Les Anatomies de la pensée* et *Singe toi-même*, qui ont été de grands succès.